

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 484**

51 Int. Cl.:

A61K 33/16	(2006.01) A61P 1/18	(2006.01)
A61K 33/04	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61P 9/06	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 33/18	(2006.01) A61P 31/04	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01) A61P 31/12	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 37/02	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 1/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2015** **PCT/US2015/015227**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015** **WO15120458**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2015** **E 15746855 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 3104939**

54 Título: **Tratamiento de ataque cardiaco y lesión isquémica con yoduro de sodio**

30 Prioridad:

10.02.2014 US 201461937943 P
03.06.2014 US 201462007015 P
06.10.2014 US 201462060338 P
21.11.2014 US 201462082957 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2024

73 Titular/es:

FRED HUTCHINSON CANCER CENTER (100.0%)
1100 Fairview Avenue North
Seattle, WA 98109, US

72 Inventor/es:

ROTH, MARK B.;
MORRISON, MICHAEL L. y
IWATA, AKIKO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 987 484 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

Tratamiento de ataque cardíaco y lesión isquémica con yoduro de sodio

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/937.943, presentada el 10 de febrero de 2014, la solicitud provisional de Estados Unidos N° 62/007.015, presentada el 3 de junio de 2014, la solicitud provisional de Estados Unidos N° 62/060.338, presentada el 6 de octubre de 2014 y la solicitud provisional de Estados Unidos N° 62/082.957, presentada el 21 de noviembre de 2014.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden el haluro yoduro de sodio (NaI) para su uso en el tratamiento o la prevención de lesiones y enfermedades, concretamente lesiones asociadas con isquemia o lesión por reperfusión, por ejemplo, ataque cardíaco e insuficiencia cardíaca crónica.

Antecedentes de la invención

Los compuestos que contienen un elemento halógeno, es decir, los del grupo 17 de la tabla periódica se denominan comúnmente "halógenos" o "compuestos de halógeno". Estos elementos son yodo (I), flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y astato (At). El elemento 117 (ununseptio), creado artificialmente, también puede ser un halógeno. El término "halógeno" significa "formador de sal", y los compuestos que contienen halógenos se denominan habitualmente "sales". Todos los halógenos tienen 7 electrones en sus capas externas, lo que proporciona a los mismos un índice de oxidación de -1. Todos los halógenos forman compuestos binarios con hidrógeno conocido como haluros de hidrógeno: fluoruro de hidrógeno (HF), cloruro de hidrógeno (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI) y astaturo de hidrógeno (HAt). Cuando están en solución acuosa, los haluros de hidrógeno se conocen como ácidos halohídricos. Los nombres de estos ácidos son los siguientes: ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico. El cloro desempeña un papel biológico en la vida de animales superiores como aniones cloruro acuosos, que se incluyen en la composición electrolítica de fluidos intercelulares e intracelulares. Se sabe que el yodo es necesario para nuestro cuerpo en cantidades traza, particularmente para la glándula tiroides, y la deficiencia de hierro puede causar bocio. Los otros tres halógenos no tienen ningún papel biológico conocido.

En medicina, las lesiones por isquemia-reperfusión se asocian comúnmente con pérdida de sangre o flujo sanguíneo reducido a un tejido u órgano. La lesión por isquemia-reperfusión es un fenómeno complejo que se encuentra a menudo cuando el flujo sanguíneo se restringe a un órgano o tejido debido a lesión o pérdida de sangre, y también en la práctica quirúrgica. La isquemia se refiere generalmente a una restricción en el suministro de sangre a los tejidos, lo que provoca una escasez de oxígeno y glucosa necesarios para el metabolismo celular. La isquemia generalmente está provocada por problemas con los vasos sanguíneos, con el daño resultante al tejido o la disfunción del mismo. También se refiere a anemia local en un tejido u órgano, que puede ser consecuencia de una lesión o congestión (por ejemplo, vasoconstricción, trombosis o embolia). Las consecuencias de dicha lesión son destrucción de tejido local y remoto, y a veces la muerte. La reperfusión se refiere generalmente a la restauración del flujo sanguíneo a un tejido u órgano isquémico. Las terapias de reperfusión primarias, incluidas la intervención coronaria percutánea (PCI) primaria y la trombolisis, son el tratamiento convencional de los síndromes coronarios agudos. La rápida restauración del flujo sanguíneo al miocardio isquémico limita el tamaño del infarto y reduce la mortalidad. Desafortunadamente, sin embargo, el retorno del flujo sanguíneo también puede dar como resultado en el tejido, por ejemplo, cardíaco, daño y complicaciones, lo que se denomina lesión por reperfusión. La lesión por reperfusión es el daño tisular provocado cuando el suministro de sangre vuelve al tejido después de un periodo de isquemia o ausencia de oxígeno. La ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre durante el periodo isquémico crea una condición en la que la restauración de la circulación da como resultado inflamación y daño oxidativo a través de la inducción de estrés oxidativo en lugar de restauración de la función normal. Por ejemplo, en isquemia miocárdica, evidencias claras atribuyen a especies reactivas de oxígeno (ROS), producidas por el propio miocardio o por células inflamatorias infiltrantes, como un evento temprano en este proceso. Una vez producidas, las ROS pueden dar lugar a daños celulares a través de varias rutas, incluidos daños directos a membranas y proteínas o daños indirectos a través de la activación de rutas pro-apoptóticas.

Se ha demostrado que es complicado conseguir terapias eficaces para reducir o prevenir lesiones isquémicas y de reperfusión. A pesar de una comprensión mejorada de la patofisiología de estos procesos y de fomentar ensayos preclínicos de múltiples agentes, la mayor parte de los ensayos clínicos para prevenir la lesión por isquemia-reperfusión han sido decepcionantes. Por consiguiente, las terapias para tratar o limitar las lesiones y el daño resultantes de la hipoxia, isquemia y/o reperfusión siguen siendo un campo activo de investigación.

Curtis et al. J. of Molecular and Cellular Cardiology, 25:4, páginas 417-436 (1993) describe una solución de Krebs que contiene cloruro modificada, en la que las sales de cloruro se sustituyen con una combinación de sales de

yoduro, KI, Ca(I₂) y NaI. El I⁻ ha mostrado una permeabilidad de membrana aumentada en comparación con Cl⁻ cuando se sometió a ensayo la solución *ex vivo* en corazones de rata aislados perfundidos con Langendoff.

Gang Shi et al. Chinese J. of physiology, páginas 61-66 (2004) describe el uso de derivados de haloperidol, es decir, derivados de sales de amonio cuaternario de haloperidol, que conservan los efectos vasodilatadores del haloperidol pero tienen efectos secundarios extrapiramidales reducidos.

El documento WO2013/149075 muestra que la presencia de yoduro de sodio reduce la turbidez corneal posoperatoria debido a la muerte de queratinocitos cuando se realiza una reticulación corneal con riboflavina.

Información sobre comprimidos de yoduro de potasio (KI) para protección de radiación - iOSAT de Anbex se proporciona en www.anbex.com por Anbex (2013).

Claramente, existe la necesidad en la técnica de nuevas composiciones farmacéuticas y procedimientos para tratar o prevenir lesiones isquémicas y/o por reperfusión, por ejemplo, incluidas aquellas que pueden administrarse convenientemente a pacientes, tanto en un entorno médico controlado, por ejemplo para el tratamiento de una enfermedad, como un tratamiento en el campo durante una emergencia, o en cuidados críticos en respuesta a una lesión catastrófica o evento médico potencialmente mortal. La presente invención satisface esta necesidad proporcionando composiciones farmacéuticas que comprenden agentes activos, que se demuestra en el presente documento que protegen a los animales de lesiones resultantes de condiciones hipóxicas y/o isquémicas, así como otras lesiones y afecciones patológicas.

Breve resumen de la invención

La invención se define por las reivindicaciones y cualquier otro aspecto, configuración o forma de realización tal como se expone en el presente documento que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones se presenta solo con fines de información. La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende yoduro de sodio (NaI) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de una lesión isquémica o una lesión por reperfusión de tejido en un sujeto, en la que la composición farmacéutica se proporciona al sujeto por vía parenteral u oral.

En determinadas formas de realización de la presente invención, la composición comprende uno o más agentes reductores o antioxidantes. En formas de realización particulares, la composición se formula para mantener el halógeno o compuesto de halógeno presente en la composición en un estado reducido, es decir, para mantener el yoduro en su estado de oxidación -1. En una forma de realización, la composición es una composición farmacéutica, que comprende una forma reducida del compuesto de halógeno yodo (por ejemplo, tal como el yoduro), glutatión, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, el glutatión está presente en una cantidad suficiente para mantener el halógeno o compuesto de halógeno en su estado reducido. En determinadas formas de realización, al menos el 90% de la forma reducida de halógeno o compuesto de halógeno presente en la composición permanece en una forma reducida durante al menos una hora, al menos una semana, al menos un mes, o al menos seis meses cuando se almacena a temperatura ambiente. En determinadas formas de realización, al menos el 90% de la forma reducida del halógeno o compuesto de halógeno incluido en la composición está presente en una forma reducida durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses o al menos un año cuando se almacena a aproximadamente 4 °C. En formas de realización particulares, al menos el 50%, al menos el 75% o al menos el 90% del glutatión inicialmente presente en la composición se encuentra en una forma reducida.

La composición se proporciona al sujeto por vía parenteral u oral. En determinadas formas de realización, la composición se proporciona al sujeto por vía intravenosa o por infusión.

En determinadas formas de realización, la composición se formula para administración oral, y la composición comprende una forma reducida estable del compuesto de halógeno.

En formas de realización particulares, la composición se formula para administración intravenosa o administración por infusión, y la composición comprende una forma reducida estable del compuesto de halógeno.

En diversas formas de realización, la composición se proporciona al sujeto en una cantidad suficiente para aumentar la concentración sanguínea del halógeno al menos el 100%, al menos el 200%, al menos el 300%, al menos el 400% o al menos el 500% durante al menos algún tiempo.

En diversas formas de realización, la lesión es consecuencia de cualquiera de los siguientes: terapia de ablación, adrenalectomía, aneurisma aórtico, cirugía de raíz aórtica, estenosis aórtica, enfermedad de la válvula aórtica, arritmia, aterosclerosis, aleteo auricular, fibrilación auricular, comunicación interauricular, malformación arteriovenosa, cirugía cerebral en paciente despierto, cirugía bariátrica, trasplante de médula ósea, lesiones del plexo braquial, bradicardia, aneurisma cerebral, cirugía de aumento de mama, cirugía de reducción de mama, lesión por quemadura, cirugía de derivación coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, ablación cardíaca,

cateterización cardiaca, terapia de resincronización cardiaca, cirugía cardiaca, cardiomiopatía, cirugía cardiaca, enfermedades cardiovasculares, angioplastia de carótida y colocación de endoprótesis vasculares, coartación de la aorta, enfermedad cardiaca congénita, cirugía de derivación coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, medicina de cuidados críticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía de reemplazo del codo, medicina de emergencia, medicina interna general, cirugía general, hemorragia gastrointestinal, ataque cardiaco, trasplante de corazón, cirugía de válvula cardiaca, cirugía de reemplazo de cadera, cardiomiopatía hipertrófica, encefalopatía hipóxica-isquémica, histerectomía, cirugía de anastomosis ileoanal (bolsa en j), enfermedad inflamatoria del intestino, cardiopatía isquémica, lesión por isquemia reperusión, síndrome del intestino irritable, cirugía de mandíbula, trasplante de riñón, cirugía de reconstrucción laringotraqueal, trasplante de hígado, cirugía de reducción de volumen pulmonar, trasplante de pulmón, cirugía cardiaca mínimamente invasiva, neurocirugía, cirugía oral y maxilofacial, cirugía ortopédica, trasplante de páncreas, pancreatitis, nefrectomía parcial, cirugía de columna cervical pediátrica, cirugía pediátrica, prolapso de órganos pélvicos, cirugía plástica y reconstructiva, medicina de atención pulmonar y crítica, atresia pulmonar, aislamiento de vena pulmonar, prolapso rectal, cardiomiopatía restrictiva, desprendimiento de retina, retinopatía del prematuro, cirugía robótica, lesión de médula espinal, disección espontánea de arteria coronaria, oclusión espontánea del círculo de Willis, apoplejía, telemedicina por apoplejía (teleapoplejía), paro cardiaco repentino, radiocirugía estereotáctica, cirugía, insuficiencia cardiaca sistólica, insuficiencia cardiaca crónica, taquicardia, enfermedad de Teare, aneurisma aórtico torácico, cirugía torácica, artroplastía total del codo, enfermedad de la válvula tricúspide, colitis ulcerosa, reparación de la raíz aórtica con preservación de válvula, cirugía vascular y endovascular, medicina vascular o taquicardia ventricular. En determinadas formas de realización, la lesión es consecuencia o está provocada por inflamación, ataque cardiaco, cirugía de derivación coronaria, isquemia, isquemia intestinal, isquemia hepática, isquemia renal, encefalopatía hipóxica-isquémica, apoplejía, lesión cerebral traumática, isquemia de miembros, isquemia ocular, sepsis, humo, quemaduras, reperusión o lesión pulmonar aguda. En determinadas formas de realización, la lesión es un infarto provocado por un ataque cardiaco o una apoplejía. En determinadas formas de realización, la enfermedad es encefalopatía hipóxica-isquémica. En formas de realización particulares, la lesión es un procedimiento médico, tal como, por ejemplo, un trasplante de células, tejidos u órganos, o es consecuencia de un procedimiento médico, tal como, por ejemplo, rechazo de trasplante. En determinadas formas de realización, la lesión es un trasplante autólogo o heterólogo, por ejemplo, de células, tejido o un órgano. En determinadas formas de realización, la lesión es una cirugía de derivación coronaria, opcionalmente un injerto de derivación arterial coronaria (CABG).

Determinadas formas de realización proporcionan una composición que comprende un compuesto de halógeno, NaI, y una composición que comprende uno o más agentes activos adicionales. En determinadas formas de realización, una única composición comprende tanto el compuesto de halógeno como los, uno o más, agentes activos adicionales, mientras que en otras formas de realización, el halógeno y los, uno o más, agentes activos adicionales están presentes en composiciones separadas. En formas de realización particulares, las composiciones comprenden un compuesto de halógeno, NaI, y/o uno o más agentes activos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones para su uso según la presente invención son composiciones farmacéuticas. En formas de realización particulares, la composición comprende un compuesto de halógeno en una forma reducida (NaI), uno o más agentes activos adicionales, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En formas de realización particulares, los, uno o más, agentes activos adicionales comprenden un calcogenuro, opcionalmente en una forma reducida. En formas de realización particulares, el calcogenuro comprende sulfuro o seleniuro. En formas de realización particulares, el sulfuro o seleniuro es una forma reducida de sulfuro o seleniuro. En algunas formas de realización, la forma reducida de sulfuro está presente en una composición farmacéutica líquida estable que comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, la composición comprende tanto el compuesto de halógeno como un calcogenuro, formulándose la composición para administración intravenosa u oral.

En formas de realización particulares de la presente invención, la composición comprende un vehículo. En determinadas formas de realización, el compuesto de halógeno, NaI, está asociado con el vehículo. En determinadas formas de realización en las que la composición comprende el compuesto de halógeno y uno o más agentes activos adicionales, el compuesto de halógeno y los, uno o más, agentes activos adicionales están asociados con el vehículo. En determinadas formas de realización, el compuesto de halógeno y los, uno o más, agentes activos adicionales presentes en la composición están asociados con el vehículo de forma covalente o no covalente. En formas de realización particulares, el vehículo es albúmina, plasma, suero, alfa-2-macroglobulina o inmunoglobulina, o un polipéptido relacionado con cualquiera de estos polipéptidos.

En una forma de realización relacionada, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de halógeno, NaI, y un vehículo, en la que dicho compuesto de halógeno está asociado al vehículo. En determinadas formas de realización, la composición comprende además uno o más agentes activos adicionales. En formas de realización particulares, los, uno o más, agentes activos adicionales están asociados con el vehículo. En determinadas formas de realización, dicho compuesto de halógeno y/o dichos, uno o más, agentes activos adicionales están asociados con el vehículo de forma covalente o no covalente. En determinadas formas de realización, los, uno o más, agentes activos adicionales comprenden un calcogenuro. En formas de realización

particulares, el calcogenuro comprende sulfuro o seleniuro. En formas de realización adicionales, el sulfuro o seleniuro es una forma reducida de sulfuro o seleniuro.

En otras formas de realización relacionadas, la presente invención incluye una composición que comprende una forma reducida estable de un compuesto de halógeno, NaI, en la que dicha composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, administración por infusión o administración oral. El compuesto de halógeno es yoduro de sodio. En formas de realización particulares, la composición comprende glutatión.

En determinadas formas de realización, al menos el 90% del compuesto de halógeno incluido en la composición está presente en una forma reducida durante al menos una hora, al menos una semana, al menos un mes, o al menos seis meses cuando se almacena a temperatura ambiente. En determinadas formas de realización, al menos el 90% del compuesto de halógeno incluido en la composición está presente en una forma reducida durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses o al menos un año cuando se almacena a aproximadamente 4 °C.

En determinadas formas de realización, la composición que comprende el compuesto de halógeno y/o la composición que comprende el agente activo adicional comprende uno o más de un agente reductor, un agente de tonicidad, un estabilizante, un tensioactivo, un licoprotector, un poliol, un antioxidante o un conservante.

En formas de realización relacionadas, la presente invención incluye una forma de dosificación unitaria de una composición de la invención, en la que dicha forma de dosificación unitaria se formula para administración oral. En formas de realización particulares, la forma de dosificación unitaria es una píldora, un comprimido, un comprimido oblongo o una cápsula. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende una cantidad inferior o igual a 150 mg, inferior o igual a 125 mg, inferior o igual a 100 mg, inferior o igual a 75 mg, inferior o igual a 50 mg, inferior o igual a 25 mg, o inferior o igual a 10 mg del compuesto de halógeno. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 150 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 75 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende una cantidad inferior o igual a 1000 mg, inferior o igual a 800 mg, inferior o igual a 700 mg, inferior o igual a 500 mg, inferior o igual a 250 mg, inferior o igual a 200 mg, o inferior o igual a 150 mg del compuesto de halógeno. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 700 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 350 mg y aproximadamente 450 mg o entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 700 mg del compuesto de halógeno. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1000 mg del compuesto de halógeno. En determinadas formas de realización, la forma de dosificación unitaria comprende o contiene una cantidad de compuesto de halógeno y/o compuesto calcógeno necesaria para lograr una dosis eficaz cuando una o más de la forma de dosificación unitaria se proporciona a un sujeto, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano. Por ejemplo, se pueden proporcionar al sujeto una o más, dos o más, o cuatro o más, formas de dosificación unitarias en un día para lograr una cantidad eficaz. El compuesto de halógeno es yoduro de sodio.

En formas de realización particulares, la forma de dosificación unitaria comprende además uno o más agentes activos adicionales. En determinadas formas de realización, los, uno o más, agentes activos adicionales comprenden un calcogenuro. En determinadas formas de realización, el calcogenuro comprende sulfuro o seleniuro. En determinadas formas de realización, el sulfuro o seleniuro es una forma reducida de sulfuro o seleniuro.

La presente invención incluye la composición farmacéutica para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una lesión o enfermedad en un sujeto, que comprende proporcionar a dicho sujeto cualquiera de las formas de dosificación unitaria de la presente invención. La enfermedad o lesión es una lesión isquémica o una lesión por reperusión de tejido en un sujeto tal como se describe en el presente documento. En determinadas formas de realización, la lesión es un infarto provocado por un ataque cardíaco o una apoplejía. En determinadas formas de realización, la enfermedad es insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo, insuficiencia cardíaca sistólica. En determinadas formas de realización, la lesión está provocada por cirugía de derivación coronaria, opcionalmente un injerto de derivación arterial coronaria (CABG).

En determinadas formas de realización, la composición para su uso según la invención puede comprender un goitrógeno, un compuesto que inhibe o impide la producción o la actividad de la hormona tiroidea, o glutatión. En una forma de realización particular, los, uno o más, agentes activos adicionales comprenden glutatión. En determinadas formas de realización, al menos el 50%, al menos el 75%, o al menos el 90% del glutatión proporcionado se encuentra en un estado reducido.

En formas de realización particulares de las composiciones para su uso según la invención, el goitrógeno, compuesto que inhibe o impide la producción o actividad de la hormona tiroidea, o glutatión está asociado con el vehículo.

Las divulgaciones siguientes de composiciones que comprenden un calcogenuro y glutatión, o que comprenden un compuesto de halógeno y glutatión (con la excepción de aquella en la que el compuesto de halógeno es yoduro de sodio tal como se indica en el conjunto de reivindicaciones adjunto), no son parte de la invención reivindicada y se presentan únicamente con fines ilustrativos. También se describe una composición para tratar o prevenir una lesión o enfermedad en un sujeto que comprende un calcogenuro y glutatión, o que comprende un compuesto de halógeno y glutatión, en la que dicha composición comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición puede comprender además un compuesto de halógeno o un calcogenuro, respectivamente. La composición puede comprender un compuesto de halógeno, un calcogenuro y glutatión. Por ejemplo, el compuesto de halógeno puede comprender yodo, por ejemplo, yoduro o yodato; el calcogenuro puede comprender seleniuro o sulfuro, incluidas, por ejemplo, formas reducidas de uno de sulfuro y seleniuro o de ambos; y la enfermedad o lesión puede ser cualquiera de las descritas en el presente documento, por ejemplo, la lesión o enfermedad se selecciona de, es consecuencia de, o está provocada por inflamación, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca crónica, cirugía de derivación coronaria, isquemia, isquemia intestinal, isquemia hepática, isquemia renal, encefalopatía hipóxica-isquémica, apoplejía, lesión cerebral traumática, isquemia de miembros, isquemia ocular, septicemia, humo, quemaduras, reperfusión o lesión pulmonar aguda, o la lesión puede ser un infarto provocado por un ataque cardíaco o una apoplejía, o provocado por cirugía de derivación coronaria, opcionalmente un injerto de derivación de arteria coronaria (CABG).

En diversos casos de esta divulgación, se proporciona al sujeto de aproximadamente 1 pg/kg a aproximadamente 1 g/kg de calcogenuro, sulfuro y/o seleniuro. En determinados casos, se proporcionan al sujeto de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de calcogenuro, por ejemplo, sulfuro o seleniuro. En determinados casos, el compuesto de halógeno es yoduro, yodato o yodo, y se proporcionan al sujeto de aproximadamente 10 pg/kg a aproximadamente 1 g/kg de yoduro, yodato o yodo. En casos particulares, se proporcionan al sujeto aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 100 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg de yoduro, yodato o yodo. En determinados casos, cualquiera de estas cantidades se proporciona al sujeto en aproximadamente 24 horas o en aproximadamente 48 horas, por ejemplo, diariamente o cada dos días, durante un período de tiempo, por ejemplo, durante un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días, una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, un año o más.

En determinados casos, la cantidad de compuesto de halógeno, por ejemplo, yoduro, yodato o yodo, proporcionada al sujeto, por ejemplo, un mamífero o un ser humano, es inferior o igual a 150 mg, inferior o igual a 125 mg, inferior o igual a 100 mg, inferior o igual a 75 mg, inferior o igual a 50 mg, inferior o igual a 25 mg, o inferior o igual a 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad de compuesto de halógeno proporcionada al sujeto comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 150 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 75 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad de compuesto de halógeno proporcionada al sujeto es aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad de compuesto de halógeno proporcionada al sujeto es inferior o igual a 1000 mg, inferior o igual a 800 mg, inferior o igual a 700 mg, inferior o igual a 500 mg, inferior o igual a 250 mg, inferior o igual a 200 mg, o inferior o igual a 150 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad de compuesto de halógeno proporcionada al sujeto comprende entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 700 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 350 mg y aproximadamente 450 mg o entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 700 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad de compuesto de halógeno proporcionada al sujeto es aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1000 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, cualquiera de estas cantidades

se proporciona al sujeto en aproximadamente 24 horas o aproximadamente 48 horas, por ejemplo, diariamente o cada dos días, durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días, una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, un año o más.

- 5 En diversos casos de cualquiera de las composiciones para su uso de la divulgación, la composición comprende glutatión de aproximadamente 1,5 μ M a aproximadamente 500 mM. En casos particulares, la composición comprende glutatión de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 500 mM.

10 En un caso adicional, la presente invención comprende una composición que comprende un calcogenuro y glutatión, o un compuesto de halógeno y glutatión, en la que dicha composición comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En casos particulares, la composición comprende además un compuesto de halógeno o un calcogenuro, respectivamente. En determinados casos, la composición comprende un compuesto de halógeno, un calcogenuro y glutatión. En casos particulares, el compuesto de halógeno comprende yodo, por ejemplo, yoduro. En casos particulares, el calcogenuro comprende seleniuro o sulfuro, por ejemplo, una forma reducida de uno de seleniuro y sulfuro o de ambos. En determinados casos, el glutatión está presente en la composición a de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 500 mM. En determinados casos, la composición se almacena en un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno antes y/o mientras se proporciona al sujeto. En determinados casos, la composición se almacena en dicho entorno en atmósfera de argón o nitrógeno antes de proporcionarla al sujeto. En determinados casos, la composición se formula para administración parenteral u oral. En determinados casos, la composición se formula para administración intravenosa o administración por infusión.

25 En otro caso relacionado proporcionado con fines ilustrativos y que no se encuentra dentro del alcance de la invención, se describe una composición para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o lesión en un sujeto, que comprende inhibir o prevenir una disminución en la relación de la cantidad de glutatión reducido con respecto a la cantidad de glutatión oxidado en el torrente sanguíneo del sujeto o en el sitio de enfermedad o lesión. En determinados casos, el procedimiento comprende aumentar la relación de la cantidad de glutatión reducido con respecto a la cantidad de glutatión oxidado en el torrente sanguíneo del sujeto o en el sitio de enfermedad o lesión. En casos particulares, la composición comprende un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro para la administración sistémica al sujeto antes de, en el momento de, o después de la aparición de dicha enfermedad o lesión. En determinados casos, el compuesto de halógeno comprende yodo. En casos particulares, el compuesto de halógeno es un yoduro o yodato. En determinados casos, el calcogenuro comprende azufre o selenio. En casos particulares, el calcogenuro comprende seleniuro. En determinados casos, el compuesto de halógeno y/o el calcogenuro se suministran al sujeto por vía oral o intravenosa o por infusión. En determinados casos, el compuesto de halógeno y/o el calcogenuro se suministran al sujeto en un sitio remoto de dicha enfermedad o lesión. En determinados casos, la enfermedad o lesión se localiza dentro de un determinado tejido u órgano. En determinados casos, la enfermedad o lesión se localiza dentro de un tipo celular, tejido u órgano. En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir crisis de células falciformes o anemia de células falciformes. En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir el ataque sanguíneo. 40 En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir infarto de miocardio o choque cardiogénico. En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir ataque cardíaco o insuficiencia cardíaca crónica. En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir nefropatía inducida por contraste.

45 En un caso adicional proporcionado con fines ilustrativos y que no se encuentra dentro del alcance de la invención, se describe una composición para su uso en un procedimiento para prevenir, inhibir o reducir una respuesta inmunitaria en un sujeto, en la que la composición comprende un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro. En casos particulares, el compuesto de halógeno comprende yodo. En determinados casos, el compuesto de halógeno es un yoduro. En determinados casos, el calcogenuro comprende azufre o selenio. En determinados casos, el calcogenuro comprende seleniuro. En casos particulares, el compuesto de halógeno y/o el calcogenuro se suministran al sujeto por vía oral o intravenosa o por infusión. En determinados casos, el compuesto de halógeno y/o el calcogenuro se suministran al sujeto en un sitio de inflamación o reacción inmunitaria. En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir la enfermedad de injerto contra huésped. En determinados casos, el procedimiento se usa para inhibir o reducir una respuesta inmunitaria durante o después del trasplante de células, tejidos u órganos. En casos particulares de cualquier procedimiento relacionado con trasplante de células, tejidos u órganos, la célula, tejido u órgano es alogénica o autóloga para el receptor del trasplante. En determinados casos, el procedimiento se usa para tratar o prevenir lesión isquémica o de reperusión. En determinados casos, el procedimiento reduce la cantidad de una o más especies reactivas de oxígeno en el torrente sanguíneo del sujeto o en un sitio de inflamación o reacción inmunitaria dentro del sujeto.

60 En determinados casos, se usa un goitrógeno en lugar de, o además de, un calcogenuro o un compuesto de halógeno en las composiciones y procedimientos de la invención.

Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 proporciona un gráfico y una tabla que demuestran la protección de Nal contra el infarto después de la isquemia inducida por ligadura. Se indujeron condiciones isquémicas en ratones a través

de una ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda. En el gráfico, las barras Inf/AAR e Inf/LV representan el análisis morfométrico del tamaño del infarto (Inf) con respecto al tamaño total del área en riesgo (AAR) o del ventrículo izquierdo (LV), respectivamente, en presencia de control de solución salina o cantidades crecientes de Nal (tal como se indica). Las barras de AAR/LV muestran la relación del tamaño del área en riesgo con respecto al tamaño del ventrículo izquierdo en presencia de control de solución salina o cantidades crecientes de Nal tal como se indica, y demuestran que se realizó un muestreo similar en todos los sujetos de ensayo. Para cada uno de los conjuntos de barras para Inf/AAR, Inf/LV y AAR/LV, las barras de izquierda a derecha corresponden a las barras de arriba a abajo mostradas en la leyenda. La tabla debajo del gráfico proporciona el volumen medio (%) y el error estándar para cada punto de datos.

La figura 2 proporciona un gráfico y una tabla que demuestran la protección de Nal contra el infarto después de la isquemia inducida por ligadura. Se indujeron condiciones isquémicas en ratones a través de una ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda. En el gráfico, las barras Inf/AAR e Inf/LV representan el análisis morfométrico del tamaño del infarto (Inf) con respecto al tamaño total del área en riesgo (AAR) o del ventrículo izquierdo (LV), respectivamente, en presencia de control de solución salina o cantidades crecientes de Nal (tal como se indica). Las barras de AAR/LV muestran la relación del tamaño del área en riesgo con respecto al tamaño del ventrículo izquierdo en presencia de control de solución salina o cantidades crecientes de Nal (mg/kg), y demuestran que se realizó un muestreo similar en todos los sujetos de ensayo. Para cada uno de los conjuntos de barras para Inf/AAR, Inf/LV y AAR/LV, las barras de izquierda a derecha corresponden a las barras de arriba a abajo mostradas en la leyenda. La tabla debajo del gráfico proporciona el volumen medio (%) y el error estándar para cada punto de datos.

La figura 3 proporciona un gráfico que demuestra la protección frente al infarto mediante tratamiento profiláctico con Nal 5 minutos o 48 horas antes de la isquemia inducida por la ligadura. Se inyectó a los sujetos solución salina o Nal (1 mg/kg) 5 minutos o 48 horas antes de la inducción de isquemia mediante ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda. Después de 60 min de condiciones isquémicas, se liberaron las ligaduras para inducir reperusión, y se midió el tamaño del infarto y se comunicó con respecto al tamaño total del área en riesgo (AAR) y del ventrículo izquierdo (LV). Para cada uno de los conjuntos de barras para Inf/AAR, Inf/LV y AAR/LV, las barras de izquierda a derecha corresponden a las barras de arriba a abajo mostradas en la leyenda. La tabla debajo del gráfico proporciona el volumen medio (%) y el error estándar para cada punto de datos.

La figura 4 proporciona un gráfico que demuestra la protección frente al infarto mediante tratamiento profiláctico con Nal mediante una única administración intravenosa dos días antes de la isquemia inducida por la ligadura, determinada por ecocardiograma. El gráfico muestra el volumen medio (%) para la fracción de eyección y el acortamiento fraccional en animales normales (sin infarto inducido), y animales tratados con solución salina como control o con Nal. Para cada uno de los conjuntos de barras para la fracción de eyección y el acortamiento fraccional, las barras de izquierda a derecha corresponden a las barras de arriba a abajo mostradas en la leyenda.

La figura 5 proporciona fotografías que demuestran que el glutatión evita que el seleniuro se oxide. Las fotografías muestran muestras de seleniuro 50 mM en agua (figura 5A) o GSH 150 mM (figura 5B) a lo largo de los ocho minutos inmediatamente posteriores a la preparación. Las formas oxidadas de seleniuro aparecen oscuras en las soluciones, mostrando claramente las muestras en glutatión niveles reducidos de oxidación en cada punto temporal.

La figura 6 proporciona una descripción del protocolo experimental que demuestra los efectos inmunosupresores del seleniuro y el yoduro.

La figura 7 proporciona una tabla que demuestra las propiedades inmunosupresoras del yoduro y del seleniuro.

La figura 8 proporciona un gráfico y una tabla que demuestran la protección de Nal contra el infarto después de la isquemia inducida por ligadura. En el gráfico, las barras Inf/AAR e Inf/LV representan el análisis morfométrico del tamaño del infarto (Inf) con respecto al tamaño total del área en riesgo (AAR) o del ventrículo izquierdo (LV), respectivamente, después de isquemia inducida por ligadura iniciada después de dos días de una dieta que incluye agua potable que contiene las cantidades indicadas de Nal. Las barras de AAR/LV muestran la relación del tamaño del área en riesgo con respecto al tamaño del ventrículo izquierdo después de beber agua normal o agua que contiene cantidades crecientes de Nal (tal como se indica), y demuestran que se realizó un muestreo similar en todos los sujetos de ensayo. Para cada uno de los conjuntos de barras para Inf/AAR, Inf/LV y AAR/LV, las barras de izquierda a derecha corresponden a las barras de arriba a abajo mostradas en la leyenda. La cantidad de yoduro presente en las diversas aguas potables se indica debajo del gráfico.

La figura 9 proporciona gráficos que demuestran la protección de Nal frente a insuficiencia cardíaca crónica después de infarto de miocardio inducido por ligadura. La figura 9A es un gráfico que muestra la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LV) (%) al inicio y los tiempos indicados después del infarto de miocardio inducido. Se inició una dieta que incluía agua potable que contenía 0,77 mg/kg de Nal justo después de que se completara el procedimiento de ligadura. La figura 9B es un gráfico que muestra el acortamiento fraccional del LV (%) al inicio y los tiempos indicados después del infarto de miocardio inducido. Se inició una dieta que incluía agua potable que contenía 0,77 mg/kg de Nal justo después de que se completara el procedimiento de ligadura. Para cada par de barras, los asteriscos indican una diferencia estadísticamente significativa entre los ratones que recibieron agua que contenía yoduro (barras claras) y agua potable normal (barras oscuras) ($p < 0,05$).

La figura 10 proporciona gráficos que demuestran la protección de Nal frente a insuficiencia cardíaca crónica después de infarto de miocardio inducido por ligadura. La figura 10A es un gráfico que muestra la fracción de eyección (EF) del ventrículo izquierdo (LV) (%) al inicio y los tiempos indicados después del infarto de miocardio inducido. Se inició una dieta que incluía agua potable que contenía 0,77 mg/kg de Nal justo después de que se completara el procedimiento de ligadura. La figura 10B es un gráfico que muestra el acortamiento fraccional (FS) de LV (%) al inicio y los tiempos indicados después del infarto de miocardio inducido. Se inició una dieta que incluía agua potable que contenía 0,77 mg/kg de Nal justo después de que se completara el procedimiento de ligadura. Para cada par de barras, los asteriscos indican una diferencia estadísticamente significativa entre los ratones que recibieron agua que contenía yoduro (barras claras) y agua potable normal (barras oscuras) ($p < 0,05$).

La figura 11 proporciona gráficos que muestran los niveles plasmáticos de troponina I cardíaca (cTpnI) en la sangre de animales tratados con placebo, precondicionamiento isquémico o 1 mg/kg de Nal en un modelo de rata de infarto agudo de miocardio. La figura 11A es un gráfico que muestra los niveles de cTpnI a las 4 horas; la figura 11B es un gráfico que muestra los niveles de cTpnI a las 24 horas; y la figura 11C es un gráfico que muestra los niveles de cTpnI tanto a las 4 horas como a las 24 horas. * $p < 0,05$ frente a placebo mediante ANOVA de una vía.

La figura 12 proporciona gráficos que demuestran el tratamiento con Nal exitoso de infarto de miocardio agudo. En los gráficos, las barras Inf/AAR e Inf/LV representan el análisis morfométrico del tamaño del infarto (Inf) con respecto al tamaño total del área en riesgo (AAR) o del ventrículo izquierdo (LV), respectivamente. La figura 12A muestra el tamaño de AAR en animales tratados con placebo, precondicionamiento isquémico o 1 mg/kg de Nal; la figura 12B muestra el % de Inf /AAR en animales tratados con placebo, precondicionamiento isquémico o 1 mg/kg de Nal; y la figura 12C muestra el % de Inf/I,V en animales tratados con placebo, precondicionamiento isquémico o 1 mg/kg de Nal. * $p < 0,05$ frente a placebo mediante ANOVA de una vía; y # $p < 0,05$ frente a precondicionamiento isquémico mediante ANOVA de una vía.

Descripción detallada de la invención

La invención se define por las reivindicaciones y cualquier otro aspecto, configuración o forma de realización tal como se expone en el presente documento que no esté dentro del alcance de las reivindicaciones se presenta solo con fines de información. Cualquier referencia a un procedimiento no patentable de tratamiento y/o prevención de una afección patológica usando un determinado compuesto o una determinada composición debe entenderse que está relacionada con dicho compuesto o composición para su uso en el tratamiento o la prevención de dicha afección patológica. La presente invención se basa, en parte, en el sorprendente e inesperado hallazgo de que los compuestos de halógeno, tales como yoduros, se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades o lesiones, incluidas, por ejemplo, las asociadas con hipoxia, isquemia o reperfusión, formación de especies reactivas de oxígeno, respuestas inmunitarias o inflamatorias, o aumento de la tasa metabólica, incluida, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca crónica. Tal como se describe en los ejemplos adjuntos, el tratamiento con un compuesto de halógeno antes, durante o después de la agresión isquémica, tal como ataque cardíaco, protege contra el daño resultante en los tejidos. Además, los ejemplos adjuntos demuestran que el tratamiento con un halógeno mejora los síntomas de la insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo, después de un ataque cardíaco. Por consiguiente, en el presente documento se describen nuevos procedimientos para tratar y prevenir una diversidad de enfermedades, afecciones y lesiones, incluidas las asociadas con o resultantes de hipoxia, isquemia y/o reperfusión, que comprenden proporcionar a un sujeto en riesgo de dicha enfermedad, afección o lesión una composición que comprende un compuesto de halógeno, tal como un yoduro. En particular, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende yoduro de sodio (Nal) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de una lesión isquémica o una lesión por reperfusión de tejido en un sujeto, en la que la composición farmacéutica se proporciona al sujeto por vía parenteral u oral. En determinadas formas de realización, la composición puede proporcionarse al sujeto antes de, simultáneamente con, o después de la enfermedad, afección o lesión. Además, la presente invención proporciona nuevas composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de halógeno. La composición comprende el compuesto de halógeno en una forma reducida, estable, concretamente yoduro de sodio. En formas de realización particulares, la composición se formula para

administración intravenosa, administración por infusión o administración oral. Ventajosamente, debido a que se sabe que muchos compuestos de halógeno son seguros para su uso en mamíferos, la presente invención proporciona formas nuevas y seguras de tratar y prevenir varias enfermedades, afecciones y lesiones.

En el presente documento se divulgan composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, que comprenden una forma reducida, estable de un compuesto de halógeno, por ejemplo, un yoduro. Estas composiciones pueden formularse para mantener un compuesto de halógeno en una forma reducida adecuada para la administración a un sujeto y, por tanto, constituyen productos farmacéuticos nuevos y mejorados para tratar y prevenir una gran cantidad de enfermedades, afecciones y lesiones, que tienen una vida útil adecuada para su distribución y almacenamiento antes de su uso. Además de un compuesto de halógeno, las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más agentes activos adicionales, tales como, por ejemplo, un calcogenuro, que también puede estar en una forma reducida, estable. Tales composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración intravenosa, infusión o administración oral, en formas de realización particulares.

La presente invención también incluye formas de dosificación unitaria de la composición de la invención que comprende una cantidad eficaz del compuesto de halógeno, NaI, que son útiles, entre otros, en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, afecciones y lesiones, concretamente una lesión isquémica o una lesión por reperfusión de tejido. En diversas formas de realización, la composición puede formularse para administración intravenosa, administración por infusión, administración oral y/o formularse para mantener el compuesto de halógeno en una forma reducida durante el almacenamiento. En formas de realización particulares, las formas de dosificación unitarias comprenden o constituyen cantidades eficaces medidas previamente del compuesto de halógeno, que son ventajosas para administrar una cantidad eficaz apropiada de un compuesto de halógeno a un sujeto, particularmente durante la intervención de emergencia en el lugar de la lesión o durante el transporte de un sujeto. En determinadas formas de realización, la composición es una composición líquida, mientras que en otras formas de realización, la composición es una composición sólida o semisólida. Por ejemplo, la composición puede ser una composición líquida adecuada para administración intravenosa o administración por infusión, o la composición puede ser una composición sólida o semisólida, tal como una píldora, un comprimido o una cápsula, adecuada para administración oral.

Además, las composiciones de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más agentes activos adicionales para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de cualquiera de las enfermedades, afecciones o lesiones descritas en el presente documento, incluidas las asociadas con, o resultantes de, isquemia, hipoxia o reperfusión. Estos procedimientos incluyen proporcionar a un sujeto una composición de la invención que comprende NaI, o una composición de la divulgación que comprende un compuesto de halógeno, en combinación con una composición adicional que comprende los, uno o más, agentes activos adicionales, así como procedimientos que incluyen proporcionar al sujeto una única composición que comprende tanto el compuesto de halógeno como los, uno o más, agentes activos adicionales. La presente divulgación contempla el uso de una amplia diversidad de agentes activos adicionales, incluidos, por ejemplo, calcogenuros, tales como sulfuros y seleniuros, así como otros agentes. En casos particulares, la composición comprende un compuesto de halógeno y otro agente activo usado para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca crónica. Las composiciones pueden formularse para una diversidad de diferentes vías de administración, incluidas, pero sin limitación, administración intravenosa, administración por infusión o administración oral.

En determinadas formas de realización, la presente invención incluye composiciones que comprenden un vehículo, en las que un compuesto de halógeno está asociado con el vehículo. También pueden asociarse con el vehículo agentes activos adicionales, tales como calcogenuros. En una forma de realización, el vehículo es albúmina o un polipéptido relacionado, plasma, suero, alfa-2-macroglobulina o inmunoglobulina.

La presente divulgación también se basa, en parte, en el sorprendente e inesperado hallazgo de que el glutatión estabiliza o previene la oxidación de calcogenuros, incluido el seleniuro. Por consiguiente, solo con fines ilustrativos, la divulgación incluye composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden glutatión y un calcogenuro (tal como seleniuro), opcionalmente en combinación con un compuesto de halógeno (tal como yoduro), que puede usarse para tratar o prevenir enfermedades o lesiones, incluidas, por ejemplo, las asociadas con hipoxia, isquemia o reperfusión. En casos particulares, la composición se formula para administración intravenosa, administración por infusión o administración oral. Las composiciones son particularmente ventajosas, porque el glutatión inhibe la oxidación del calcogenuro, haciendo así que la composición sea más estable, lo que prolonga su vida útil.

La divulgación también incluye formas de dosificación unitaria de una composición que comprende una cantidad eficaz de un calcogenuro y glutatión, que son útiles, entre otros, en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, afecciones y lesiones. La composición puede comprender además una cantidad eficaz de un compuesto de halógeno. En casos particulares, las formas de dosificación unitarias comprenden o constituyen una cantidad eficaz medida previamente de un calcogenuro, por ejemplo, seleniuro o sulfuro, los que es ventajoso para administrar una cantidad eficaz apropiada de un calcogenuro a un sujeto, particularmente durante la intervención de emergencia en el lugar de la lesión o durante el transporte de un sujeto. En determinados casos, la composición

es una composición líquida, mientras que en otros casos, la composición es una composición sólida o semisólida. Por ejemplo, la composición puede ser una composición líquida adecuada para la administración intravenosa o administración por infusión, o la composición puede ser una composición sólida o semisólida, tal como una píldora, un comprimido o una cápsula, adecuada para administración oral. La divulgación se basa, en parte, en el hallazgo de que el glutatión estabiliza o previene la oxidación de halógenos, incluidos compuestos de yodo, por ejemplo yoduro o yodato. Por consiguiente, la divulgación incluye composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden glutatión y un compuesto de halógeno (tal como un compuesto de yodo, por ejemplo, yoduro o yodato), opcionalmente en combinación con otro agente activo, por ejemplo, un compuesto de calcogenuro (tal como sulfuro o seleniuro), que puede usarse para tratar o prevenir enfermedades o lesiones, incluidas, por ejemplo, las asociadas con hipoxia, isquemia o reperfusión. En casos particulares, el otro agente activo es uno usado para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca crónica. En determinados casos, la composición comprende un compuesto de halógeno, glutatión y otro agente activo usado para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca. En casos particulares, la composición se formula para administración intravenosa, administración por infusión o administración oral. Estas composiciones son particularmente ventajosas, porque el glutatión inhibe la oxidación de los compuestos de halógeno (y también el calcogenuro, si está presente), haciendo así la composición más estable, prolongando su vida útil.

La divulgación incluye formas de dosificación unitaria de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de halógeno y glutatión, que son útiles, entre otros, en el tratamiento de una diversidad de enfermedades, afecciones y lesiones. La composición puede comprender además una cantidad eficaz de un calcogenuro y/u otro agente activo usado para tratar insuficiencia cardíaca crónica. En casos particulares, las formas de dosificación unitaria comprenden o constituyen una cantidad eficaz medida previamente de un compuesto de halógeno, por ejemplo, un compuesto de yodo, tal como yoduro o yodato, que es ventajosa para administrar una cantidad eficaz apropiada de un compuesto de halógeno a un sujeto, particularmente durante la intervención de emergencia en el lugar de la lesión o durante el transporte de un sujeto. En determinados casos, la composición es una composición líquida, mientras que en otros casos, la composición es una composición sólida o semisólida. Por ejemplo, la composición puede ser una composición líquida adecuada para administración intravenosa o administración por infusión, o la composición puede ser una composición sólida o semisólida, tal como una píldora, un comprimido o una cápsula, adecuada para administración oral.

La divulgación también incluye formas de dosificación unitaria de una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de halógeno y otro agente activo usado para tratar o prevenir insuficiencia cardíaca crónica, que son útiles, entre otros, en el tratamiento o la prevención de insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo, después de un ataque cardíaco. La composición puede comprender además una cantidad eficaz de un calcogenuro y/o glutatión. En casos particulares, las formas de dosificación unitaria comprenden o constituyen una cantidad eficaz medida previamente de un compuesto de halógeno, por ejemplo, yoduro, y otro agente activo que es ventajoso para administrar una cantidad eficaz apropiada del compuesto de halógeno y otro agente activo a un sujeto, por ejemplo, un sujeto que padece insuficiencia cardíaca crónica, o después de un ataque cardíaco. En determinados casos, la composición es una composición líquida, mientras que en otros casos, la composición es una composición sólida o semisólida. Por ejemplo, la composición puede ser una composición líquida adecuada para administración intravenosa o administración por infusión, o la composición puede ser una composición sólida o semisólida, tal como una píldora, un comprimido o una cápsula, adecuada para administración oral.

La divulgación también se basa, en parte, en el descubrimiento de que seleniuro, yoduro y otros compuestos que inhiben la producción, actividad o captación de la hormona tiroidea, incluidos, por ejemplo, goitrógenos, impiden o inhiben la formación de peróxido en el lugar de la lesión o enfermedad, previniendo así los efectos nocivos del peróxido y, por tanto, previniendo, inhibiendo o reduciendo dicha lesión o enfermedad. Por consiguiente, también se describen en el presente documento con fines ilustrativos goitrógenos, o un agente activo que inhibe o impide la formación de peróxido en el lugar de la lesión o enfermedad, para su uso en procedimientos para tratar o prevenir cualquiera de las lesiones y enfermedades descritas en el presente documento en un sujeto. En casos particulares, dicho agente activo es yoduro o seleniuro.

Sin desear vincularse a ninguna teoría particular, se cree que la inhibición de la producción de hormona tiroidea por yodo se debe, al menos en parte, al efecto de Wolff Chaikoff. El efecto de Wolff-Chaikoff es una reducción en los niveles de hormona tiroidea provocada por la ingestión de una gran cantidad de yodo. Se considera que es un fenómeno autorregulador que inhibe la organificación (oxidación de yoduro) en la glándula tiroidea, la formación de hormonas tiroideas dentro del folículo tiroideo y la liberación de hormonas tiroideas en el torrente sanguíneo. Esto se hace evidente como secundario a niveles elevados de yoduro circulante. El efecto de Wolff-Chaikoff dura varios días (alrededor de 10 días), después de lo cual va seguido de la reanudación de la organificación normal de yodo y la función de peroxidasa tiroidea normal, que se cree que se produce debido a la disminución de la concentración de yodo inorgánico secundaria a la regulación a la baja del simportador de yoduro de sodio (NIS) en la membrana basolateral de la célula folicular tiroidea. Al impedir la producción, la actividad o niveles de hormona tiroidea en el lugar de la lesión o enfermedad, se cree que la actividad metabólica se reduce, o se inhibe la actividad hipermetabólica, dando como resultado un daño reducido al tejido lesionado o enfermo. Aunque se desconoce cómo altos niveles de yoduro impiden que la peroxidasa tiroidea produzca H_2O_2 , sin desear vincularse a ninguna

teoría particular, se supone que el yoduro dona electrones al peróxido de hidrógeno para producir agua, lo que se ha interpretado incorrectamente como una inhibición de la tiroperoxidasa.

La divulgación también se refiere al uso de yoduro u otros agentes reductores elementales (ERA), tales como sulfuro o seleniuro, para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades, trastornos, afecciones o lesiones descritas en el presente documento. Además, la divulgación también se refiere, en parte, a procedimientos de uso de compuestos de halógeno y/o calcogenuros para inhibir, prevenir o reducir una respuesta inmunitaria en un sujeto. Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de halógeno, por ejemplo, yoduro y calcogenuros, por ejemplo, seleniuro, pueden inhibir o reducir especies reactivas de oxígeno. Por consiguiente, pueden usarse para reducir la actividad metabólica y el estrés, así como la inflamación y las respuestas inmunitarias indeseables, incluidos, por ejemplo, las resultantes de especies reactivas de oxígeno.

Las composiciones de la presente divulgación, incluidas composiciones estables que comprenden una forma reducida de compuesto de halógeno y/o una forma reducida de un calcogenuro, pueden usarse en cualquiera de los diversos procedimientos de la presente divulgación.

Definiciones y abreviaturas

A menos que se definan de otra forma en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en la presente solicitud tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Generalmente, la nomenclatura usada en relación con, y las técnicas de, química, biología molecular, biología celular y del cáncer, inmunología, microbiología, farmacología y química de proteínas y ácidos nucleicos, descritas en el presente documento, son aquellas bien conocidas y comúnmente usadas en la técnica.

Tal como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a los mismos a menos que se especifique lo contrario.

El término "que incluye" se usa de forma que signifique "que incluye pero sin limitación". "Que incluye" y "que incluye pero sin limitación" se usan indistintamente.

Las palabras "un" y "una" indican uno o más, a menos que se indique específicamente.

Por "aproximadamente" se entiende una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso o longitud que varía tanto como el 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% con respecto a una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso o longitud de referencia. En cualquier forma de realización analizada en el contexto de un valor numérico usado junto con el término "aproximadamente", se contempla específicamente que el término aproximadamente puede omitirse.

A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y variaciones de la misma, tales como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto, inclusivo, es decir, como "que incluye, pero sin limitación".

Por "que consiste en" se entiende que incluye, y se limita a, lo que sigue a la expresión "que consiste en". Por lo tanto, la expresión "que consiste en" indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, y que no pueden estar presentes otros elementos.

Por "que consiste esencialmente en" se entiende que incluye cualquier elemento enumerado después de la expresión, y se limita a otros elementos que no interfieran con o contribuyan a la actividad o acción especificada en la divulgación de los elementos enumerados. Por lo tanto, la expresión "que consiste esencialmente en" indica que los elementos enumerados son necesarios u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden o no estar presentes dependiendo de si afectan o no a la actividad o la acción de los elementos enumerados.

La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una forma de realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito con respecto a la forma de realización se incluye en al menos una forma de realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las expresiones "en una forma de realización" o "en una forma de realización" en varios lugares a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma forma de realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más formas de realización.

Una cantidad "aumentada" o "potenciada" es normalmente una cantidad "estadísticamente significativa", y puede incluir un aumento que es 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, o 50 o más veces (por ejemplo, 100, 500, 1000 veces) (incluidos todos los números enteros y puntos decimales intermedios y por encima de 1, por ejemplo, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, etc.) una cantidad o nivel descrito en el presente documento.

Una cantidad "disminuida" o "reducida" o "menor" es normalmente una cantidad "estadísticamente significativa", y puede incluir una disminución que es aproximadamente 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, o 50 o más veces (por ejemplo, 100, 500, 1000 veces) (incluidos todos los números enteros y puntos decimales intermedios y por encima de 1, por ejemplo, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, etc.) una cantidad o nivel descrito en el presente documento.

Una "composición" puede comprender un agente activo, por ejemplo, un compuesto de halógeno y/o un calcogeno, y un vehículo, inerte o activo, por ejemplo, un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una composición puede ser una composición farmacéutica. En formas de realización particulares, las composiciones son estériles, sustancialmente desprovistas de endotoxinas o no tóxicas para los receptores a la dosificación o concentración empleada.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

El término "materia biológica" se refiere a cualquier material biológico vivo, incluidos células, tejidos, órganos y/u organismos, y cualquier combinación de los mismos. Se contempla que los procedimientos de la presente invención se pueden poner en práctica en una parte de un organismo (tal como en células, en tejido, y/o en uno o más órganos), tanto si esa parte permanece dentro del organismo como si se retira del organismo, o en todo el organismo. Además, se contempla en el contexto de células y tejidos que las poblaciones celulares homogéneas y heterogéneas pueden ser el objeto de formas de realización de la invención. El término "materia biológica *in vivo*" se refiere a materia biológica que se encuentra *in vivo*, es decir, todavía dentro de, o unida a, un organismo. Además, el término "materia biológica" se entenderá como sinónimo del término "material biológico". En determinadas formas de realización, se contempla que una o más células, tejidos u órganos estén separados de un organismo. El término "aislado" se puede usar para describir tal materia biológica. Se contempla que los procedimientos de la presente invención se pueden poner en práctica en materia biológica *in vivo* y/o aislada.

Los términos "mamífero" y "sujeto" incluyen mamíferos humanos y no humanos, tales como, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, conejo, mono, vaca, cerdo, oveja, caballo, perro y gato.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, alcanforsulfonato, pamoato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, isobutirato, fenilbutirato, alfa-hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, glicolato, heptanoato, hipurato, malato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, sebacato, suberato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, xilenosulfonato y tartrato. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal de un antagonista de la presente invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc, amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialkilaminas no sustituidas o hidroxi-sustituidas, diciclohexilamina, tributilamina, piridina, N-metilo, N-etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, bis- o tris-(2-OH-alkilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxiterc-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil inferior-N-(hidroxil-alkil inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina, N-metil-D-glucamina, y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye un hidrato de un compuesto de la invención.

Los términos "tejido" y "órgano" se usan según sus significados ordinarios e inequívocos. Aunque el tejido está compuesto de células, se entenderá que el término "tejido" se refiere a un agregado de células similares que forman un tipo definido de material estructural. Además, un órgano es un tipo particular de tejido. En determinadas formas de realización, el tejido u órgano está "aislado", lo que significa que no está ubicado dentro de un organismo.

Los términos "hipoxia" e "hipóxico" se refieren a un entorno con niveles de oxígeno por debajo de lo normal. La hipoxia se produce cuando no se suministran los niveles fisiológicos normales de oxígeno a una célula, tejido u órgano. "Normoxia" se refiere a niveles fisiológicos normales de oxígeno para el tipo celular, estado celular o tejido particular en cuestión. "Anoxia" es la ausencia de oxígeno. Las "condiciones hipóxicas" son las que dan lugar a hipoxia celular, orgánica u orgánica. Estas condiciones dependen del tipo de célula, y de la arquitectura o posición específica de una célula dentro de un tejido u órgano, así como del estado metabólico de la célula. Para los fines

de la presente invención, las condiciones hipóxicas incluyen condiciones en las que la concentración de oxígeno es inferior o igual a las condiciones atmosféricas normales, es decir, inferior al 20,8, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, 0%. Alternativamente, estos números podrían representar el porcentaje de atmósfera a 1 atmósfera de presión (101,3 kPa). "Anoxia" es la ausencia de oxígeno. Una concentración de oxígeno del cero por ciento define condiciones anóxicas. Por lo tanto, las condiciones hipóxicas incluyen condiciones anóxicas, aunque en algunas formas de realización, se implementan condiciones hipóxicas no inferiores al 0,5%. Tal como se utiliza en el presente documento, "condiciones normóxicas" constituyen concentraciones de oxígeno de aproximadamente el 20,8% o superiores.

El término "tampón" tal como se utiliza en el presente documento indica un excipiente farmacéuticamente aceptable, que estabiliza el pH de una preparación farmacéutica. Los tampones adecuados son bien conocidos en la técnica. Los tampones farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, tampones acetato, tampones histidina, tampones citrato, tampones succinato, tampones tris y tampones fosfato. En determinadas formas de realización, la concentración del tampón es de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 200 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM, de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 60 mM, de aproximadamente 4 mM a aproximadamente 60 mM, o de aproximadamente 4 mM a aproximadamente 40 mM, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM, o de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 25 mM.

Los "crioprotectores" farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen, sin limitación, por ejemplo, sacarosa, trehalosa y glicerol. Los crioprotectores farmacéuticamente aceptables proporcionan protección de estabilidad a las composiciones, o a uno o más ingredientes activos presentes en las mismas, frente a los efectos de congelación y/o liofilización.

El término "agente de tonicidad" o "modificador de tonicidad", tal como se utiliza en el presente documento, denota agentes farmacéuticamente aceptables usados para modular la tonicidad de una composición. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen, pero sin limitación, cloruro de sodio, sorbitol, trehalosa, cloruro de potasio, glicerina y cualquier componente del grupo de aminoácidos, azúcares, tal como se definen en el presente documento, así como combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, los agentes de tonicidad pueden usarse en una cantidad de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 450 mM, de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 400 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 300 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 200 mM, o de aproximadamente 125 mM a aproximadamente 175 mM. En determinadas formas de realización, un agente de tonicidad comprende un aminoácido presente en una composición a de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 500 mM.

El término "estabilizante" indica un excipiente farmacéuticamente aceptable, que protege el o los ingredientes o agentes farmacéuticos activos y/o la composición de la degradación química y/o física durante su fabricación, almacenamiento y administración. Los estabilizantes incluyen, pero sin limitación, azúcares, aminoácidos, polioles, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, ciclodextrinas, por ejemplo hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiletil-β-ciclodextrina, β-ciclodextrina, polietilenglicoles, por ejemplo PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, albúmina, por ejemplo albúmina de suero humano (HSA), albúmina de suero bovino (BSA), sales, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio y quelantes, por ejemplo EDTA. Los estabilizantes pueden estar presentes en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mM, o de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 300 mM.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tensioactivo" se refiere a una sustancia orgánica farmacéuticamente aceptable que tiene estructuras anfipáticas; es decir, está compuesta por grupos de tendencias de solubilidad opuestas, normalmente una cadena de hidrocarburo soluble en aceite y un grupo iónico soluble en agua. Los tensioactivos pueden clasificarse, dependiendo de la carga del resto tensioactivo, en tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los tensioactivos pueden usarse como agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes y dispersantes para composiciones farmacéuticas y preparaciones de materiales biológicos. En algunas formas de realización de las composiciones descritas en el presente documento, la cantidad de tensioactivo se describe como un porcentaje expresado en tanto por ciento en peso/volumen (% p/v). Los tensioactivos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero sin limitación, el grupo de ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (Tween), éteres de alquilo de polioxietileno (Brij), éteres de alquilfenilpolioxietileno (Triton-X), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero, Pluronic) o dodecilsulfato de sodio (SDS). Los ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano incluyen polisorbato 20, (comercializado bajo la marca comercial Tween 20™) y polisorbato 80 (comercializado bajo la marca comercial Tween 80™). Los copolímeros de polietileno-polipropileno incluyen los comercializados con las denominaciones Pluronic® F68 o Poloxámero 188™.

Los éteres de alquilo de polioxietileno incluyen los comercializados bajo la marca comercial Brij™. Los éteres de alquilfenolpolioxietileno incluyen los comercializados con la denominación comercial Triton-X. El polisorbato 20 (Tween 20™) y el polisorbato 80 (Tween 80™) se usan generalmente en un intervalo de concentración de aproximadamente el 0,001% p/v a aproximadamente el 1% p/v o aproximadamente el 0,002% p/v a aproximadamente el 0,1% p/v del volumen total de la composición, o alternativamente de aproximadamente el 0,003% p/v a aproximadamente el 0,007% p/v. En algunas formas de realización, el Tween 80™ se usa a aproximadamente el 0,003% p/v, aproximadamente el 0,004% p/v, aproximadamente el 0,0045% p/v, aproximadamente el 0,005% p/v, aproximadamente el 0,0055% p/v, aproximadamente el 0,006% p/v o aproximadamente el 0,007% p/v. En algunas formas de realización, el Tween 80™ se usa a aproximadamente el 0,005% p/v. A este respecto, "p/v" significa el peso de tensioactivo por volumen total de la composición.

Un lioprotector se refiere a una sustancia farmacéuticamente aceptable que estabiliza una proteína, ácido nucleico u otros ingredientes o agentes farmacéuticos activos durante la liofilización. Los ejemplos de lioprotectores incluyen, sin limitación, sacarosa, trehalosa o manitol.

Un "poliol" se refiere a un alcohol que contiene múltiples grupos hidroxilo, o un alcohol de azúcar. Un alcohol de azúcar es una forma hidrogenada de carbohidrato, cuyo grupo carbonilo (aldehído o cetona, azúcar reductor) se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario (por lo tanto, el alcohol). Los alcoholes de azúcar tienen la fórmula general $H(HCHO)_{n+1}H$, mientras que los azúcares tienen $H(HCHO)_nHCO$.

Un "antioxidante" se refiere a una molécula capaz de ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Los antioxidantes son a menudo agentes reductores, agentes quelantes y secuestrantes de oxígeno tales como tioles, ácido ascórbico o polifenoles. Los ejemplos no limitantes de antioxidantes incluyen ácido ascórbico (AA, E300), tiosulfato, metionina, tocoferoles (E306), galato de propilo (PG, E310), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), hidroxianisol butilado (BHA, E320) e hidroxitolueno butilado (BHT, E321).

Un "conservante" es un producto químico natural o sintético que se añade a productos tales como alimentos, composiciones farmacéuticas, pinturas, muestras biológicas, madera, etc. para evitar la descomposición por crecimiento microbiano o por cambios químicos indeseables. Los aditivos conservantes pueden usarse solos o junto con otros procedimientos de conservación. Los conservantes pueden ser conservantes antimicrobianos, que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos, o antioxidantes tales como absorbedores de oxígeno, que inhiben la oxidación de los constituyentes. Los ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidina, glicerina, fenol, sorbato de potasio, timerosal, sulfitos (dióxido de azufre, bisulfito de sodio, hidrogenosulfito de potasio, etc.) y EDTA disódico. Otros conservantes incluyen los usados comúnmente en composiciones de proteínas parenterales tales como alcohol bencílico, fenol, m-cresol, clorobutanol o metilparabeno.

Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos y conejos) como animales no domésticos tales como fauna silvestre y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre.

"Composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio puede incluir cualquier vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.

"Sulfuro" se refiere a azufre en su estado de valencia -2, por ejemplo, como H_2S o como una sal del mismo (por ejemplo, $NaHS$, Na_2S , etc.).

"Seleniuro" se refiere a selenio en su estado de valencia -2, por ejemplo, ya sea como H_2Se o como una sal del mismo (por ejemplo, $NaHSe$, Na_2Se , etc.).

"Yoduro" y "una forma reducida de yoduro" se refieren ambos a yoduro, que tiene un estado de valencia -1 (por ejemplo, NaI). "Una forma reducida de yodo" incluye yoduro.

"Calcogenuro" o "compuestos de calcogenuro" se refiere a compuestos que contienen un elemento calcógeno, es decir, los del grupo 6 de la tabla periódica, pero excluyendo los óxidos. Estos elementos son azufre (S), selenio (Se), telurio (Te) y polonio (Po). Los calcogenuros específicos y las sales de los mismos incluyen, pero sin limitación: H_2S , Na_2S , $NaHS$, K_2S , KHS , Rb_2S , CS_2S , $(NH_4)_2S$, $(NH_4)HS$, BeS ,

MgS, CaS, SrS, BaS, H₂Se, Na₂Se, NaHSe, K₂Se, KHSe, Rb₂Se, CS₂Se, (NH₄)₂Se, (NH₄)HSe, BeSe, MgSe, CaSe, SrSe, PoSe y BaSe.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "producto de oxidación" se refiere a productos que son resultado de la oxidación de un compuesto, por ejemplo, un compuesto de calcogenuro o haluro, incluidos, por ejemplo, sulfito, sulfato, tiosulfato, polisulfuros, ditionato, politionato, azufre elemental, selenito, selenato, tioselenato, poliselenuros y selenio elemental. Dichos productos de oxidación podrían producirse como resultado del procesamiento, fabricación o almacenamiento (por ejemplo, mediante oxidación).

10 Tal como se utiliza en el presente documento, "goitrógeno" se refiere a una sustancia que inhibe la producción de hormona tiroidea por el cuerpo. Aunque el mecanismo no se entiende completamente, se cree que determinados goitrógenos suprimen la función de la glándula tiroidea interfiriendo con la captación u organificación de yodo (síntesis de hormona tiroidea), lo que puede, como resultado, provocar un agrandamiento de la tiroides, es decir, un bocio, mientras que otros goitrógenos pueden ejercer su efecto a través de otros mecanismos. Los productos
15 químicos que se ha demostrado que tienen efectos goitrogénicos incluyen:

sulfadimetoxina, propiltiouracilo, perclorato potásico y ácido iopanoico;

20 algunas oxazolidinas tales como la goitrina;

tiocianato, por ejemplo, la sobrecarga de tiocianato en África Central, especialmente si también se encuentra en combinación con deficiencia de selenio. La dependencia de la mandioca como carbohidrato proporciona una fuente de tiocianato en algunas regiones;

25 iones tales como tiocianato y perclorato, que disminuyen la captación de yoduro por inhibición competitiva y, como consecuencia de la secreción reducida de tiroxina y triyodotironina por la glándula, provocan, a dosis bajas, una liberación aumentada de tiotropina (por reducción de la retroalimentación negativa), que estimula después la glándula;

30 amiodarona, que inhibe la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina; también interfiere con la acción de la hormona tiroidea;

el litio inhibe la liberación de hormona tiroidea;

35 metimazol; y

fenobarbitona, fenitoína, carbamazepina, rifampina inducen la degradación metabólica de la triyodotironina (T₃) y tiroxina (T₄).

40 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto o composición de la invención que, cuando se administra a un material biológico, por ejemplo, un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, de una enfermedad, lesión o afección en el material biológico, por ejemplo un mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto o
45 composición de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto o composición, la enfermedad, lesión o afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del material biológico, por ejemplo un mamífero, que va a tratarse, pero puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, abarca el tratamiento de la enfermedad, lesión o afección de interés, por ejemplo una lesión tisular, en un material biológico, por ejemplo un mamífero, preferentemente un ser humano, que padece la enfermedad o afección de interés, e incluye: (i) prevenir o inhibir que se produzca la enfermedad, lesión o afección en un material biológico, por ejemplo un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad, lesión o afección, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad, lesión o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad, lesión o afección. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "enfermedad", "trastorno" y "afección" se pueden usar indistintamente. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "lesión" incluye lesiones no intencionadas y lesiones intencionadas, incluidas lesiones que se producen, "por la mano del hombre", incluidas lesiones asociadas con procedimientos médicos, tales como cirugías y trasplantes.
60

La "insuficiencia cardíaca crónica" (CHF), también denominada insuficiencia congestiva del corazón (CHF) o insuficiencia cardíaca congestiva (CCF), se produce cuando el corazón es incapaz de bombear lo suficiente para mantener el flujo sanguíneo para satisfacer las necesidades del cuerpo. Las causas comunes de la CHF incluyen enfermedad de las arterias coronarias, incluidos un infarto de miocardio (ataque cardíaco) previo, presión sanguínea alta, fibrilación auricular, enfermedad valvular cardíaca y cardiomiopatía. Estas causan insuficiencia cardíaca cambiando la estructura o el funcionamiento del corazón. Los dos tipos principales de insuficiencia
65

cardíaca son: (1) insuficiencia cardíaca debida a disfunción ventricular izquierda, en la que la capacidad del ventrículo izquierdo para contraerse está afectada, que también se denomina insuficiencia cardíaca sistólica; y (2) insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal, en la que la capacidad del corazón para relajarse está afectada, que también se denomina insuficiencia cardíaca diastólica.

Compuestos de halógeno

Los compuestos de halógeno son compuestos que comprenden cualquier elemento incluido en el grupo 17 de la tabla periódica. Los compuestos de halógeno tienen diversas formas que incluyen, por ejemplo, haluros de hidrógeno, haluros metálicos, compuestos interhalogenados, compuestos organohalogenados y compuestos polihalogenados. Un compuesto de halógeno incluye un compuesto que contiene flúor, cloro, bromo, yodo, astato o ununseptio. Los compuestos de halógeno pueden estar en una forma reducida, por ejemplo, yoduro. Según la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende yoduro de sodio (NaI) para su uso, tal como se indica en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

El flúor (F), el halógeno más ligero, es el elemento no metálico con número atómico 9. Bajo presión y temperatura estándar existe como un gas diatómico F_2 . El flúor es el elemento químicamente más reactivo, que reacciona con todos los demás elementos excepto oxígeno, helio, neón y criptón. También es el elemento más electronegativo, atrayendo así los electrones con más fuerza que todos los demás elementos. Existen 11 isótopos de flúor con semividas conocidas, teniendo dichos isótopos números másicos que varían de 15 a 25. El flúor natural, sin embargo, consiste en un isótopo estable, ^{19}F .

El cloro (Cl), el segundo halógeno más ligero, es el elemento no metálico con número atómico 17. Bajo presión y temperatura estándar existe como un gas diatómico F_2 . El cloro es el elemento con la mayor afinidad electrónica, y la tercera electronegatividad más alta. Existen 16 isótopos de cloro con semividas conocidas, teniendo dichos isótopos números másicos que varían de 31 a 46. El cloro natural es una mezcla de dos isótopos estables ^{35}Cl y ^{37}Cl , existente en relaciones de abundancia natural de aproximadamente 3:1.

El bromo (Br), el tercer halógeno más ligero, es el elemento no metálico con número atómico 35. Bajo presión y temperatura estándar existe como un líquido diatómico Br_2 . Existen 26 isótopos de bromo con semividas conocidas, teniendo dichos isótopos números másicos que varían de 68 a 94. El bromo natural es una mezcla de dos isótopos estables ^{79}Br y ^{81}Br , existente en relaciones de abundancia natural de aproximadamente 1:1.

El yodo (I), el segundo halógeno natural más pesado, es el elemento no metálico con número atómico 53. Bajo presión y temperatura estándar existe como una molécula diatómica sólida I_2 . Existen 34 isótopos de yodo con semividas conocidas, teniendo dichos isótopos números másicos que varían de 108 a 144. El yodo natural, sin embargo, consiste en un isótopo estable, ^{127}I .

El astato, el halógeno natural más pesado, es un elemento no metálico altamente radiactivo con número atómico 85. Se descompone tan rápidamente (su semivida más larga es inferior a 12 horas) que sus propiedades no se conocen con gran certeza. Se debate si el astato existe como una molécula diatómica At_2 , dado que esta forma nunca se ha observado realmente. El astato puede reaccionar con hidrógeno para formar astaturo de hidrógeno, y se predice que reacciona con metales tales como sodio para formar sales. Existen 37 isótopos de astato conocidos, todos los cuales son radiactivos, con semividas muy cortas. Dichos isótopos tienen números másicos que varían de 207 a 221. No existen isótopos estables de astato.

Además de la composición de la invención que comprende yoduro de sodio (NaI), composiciones adicionales descritas en el presente documento con fines ilustrativos pueden comprender uno o más compuestos de halógeno, tales como diversas formas de yodo o bromo.

La divulgación proporciona un compuesto de halógeno que contiene yodo. En casos particulares, el compuesto de halógeno es una forma reducida de yodo, tal como yoduro. Determinados casos pueden comprender un compuesto de halógeno que contiene yodo que es un yoduro, yodato, organoyoduro, peryodato o peryodinano. Según la invención, se usa NaI como compuesto activo.

En algunos casos de la divulgación, dicho compuesto de halógeno es un yoduro que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de yoduro de aluminio, monoyoduro de aluminio, yoduro de amonio, triyoduro de antimonio, diyoduro de arsénico, triyoduro de arsénico, yoduro de bario, yoduro de berilio, yoduro de bismuto(III), triyoduro de boro, yoduro de cadmio, yoduro de cesio, yoduro de calcio, yoduro de candocuronio, tetrayoduro de carbono, yoduro de cobalto(II), coccinita, yoduro de cobre(I), $DiOC_6$, tetrayoduro de difósforo, yoduro de ditiazanina, ecotiofato, yoduro de einsteinio(III), sal de Eschenmoser, dihidroyoduro de etilendiamina, yoduro de galio (III), GelGreen, GelRed, yoduro de germanio, monoyoduro de oro, triyoduro de oro, yoduro de hidrógeno, óxido de yodo, yoduro de yodometilcinc, yodosilano, yoduro de hierro(II), yoduro de plomo (II), yoduro de litio, yoduro de magnesio, yoduro de manganeso(II), yoduro de mercurio(I), yoduro de mercurio(II), yoduro de níquel(II), triyoduro de nitrógeno, yoduro de paladio(II), triyoduro de fósforo, poliyoduro, yoduro de potasio, tetrayodomercurato(II) de potasio, yoduro de propidio, yoduro de rubidio, yoduro de plata y rubidio, yoduro de

samarium(II), tetrayoduro de silicio, yoduro de plata, yoduro de estroncio, yoduro de telurio, tetrayoduro de telurio, yoduro de terbio(III), yoduro de tetraetilamonio, triyoduro de talio, yoduro de talio(I), yoduro de torio(IV), yoduro de tizonio, yoduro de tiemonio, yoduro de estaño(II), yoduro de estaño(IV), tetrayoduro de titanio, triyoduro, yoduro de trimetilsililo, yoduro de trimetilsulfoxonio, pentayoduro de uranio, tetrayoduro de uranio, triyoduro de uranio, yoduro de vanadio(III), yoduro de zinc y yoduro de circonio(IV).

En casos particulares de la divulgación, dicho compuesto de halógeno es un yoduro que comprende yoduro de potasio, yoduro de hidrógeno, yoduro de calcio o yoduro de plata.

En algunos casos de la divulgación, dicho compuesto de halógeno es un yodato que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de yodato de calcio, ácido yódico, yodato de potasio, seeligerita, yodato de plata y yodato de sodio.

En casos particulares de la divulgación, dicho compuesto de halógeno es un yodato que comprende yodato de sodio, yodato de potasio, yodato de calcio o yodato de plata.

En algunos casos de la divulgación, dicho compuesto de halógeno es un organoyoduro que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de $^{251}\text{-NBF}$, $^{251}\text{-NBMD}$, $^{251}\text{-NBOH}$, $^{251}\text{-NBOMe}$, $^{251}\text{-I}$, 5, 5-I-R91150, ácido acetrizoico, adipodona, adosterol, altropano, AM-1241, AM-2233, AM-630, AM-679 (cannabinoides), AM-694, AM251, amiodarona, benziodarona, bromoyodometano, budiodarona, yoduro de butilo, tetrayoduro de carbono, quinifon, cloroyodometano, clioquinol, ácido diatrizoico, diyodohidroxiopropano, diyodohidroxiquinolina, diyodometano, 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina, domidol, eritrosina, yoduro de etilo, yodoacetato de etilo, fialuridina, fluoroyodometano, haloprogina, herapatita, IAEDANS, ibacitabina, IDNNA, idoxifeno, idoxuridina, iniparib, iobenguana, ácido iobenzámico, iobitridol, ácido iocármico, ácido iocetámico, iodamida, iodixanol, yodoacetamida, ácido yodoacético, para-yodoanfetamina, yodobenzamida, yodobenceno, ácido 2-yodobenzoico, 19-yodocolesterol, yodocianopindolol, yodoformo, 1-yodomorfina, yodofenol, yodofenpropit, 4-yodopropofol, butilcarbamato de yodopropinilo, yodotrifluoroetileno, ácido yodoxámico, ácido 2-yodoxibenzoico, yofetamina (1231), ioflupane (1231), ácido iógluco, ácido ioglicámico, ioazeno, iomeprol, iopamidol, ácido iopanoico, iopentol, iopromida, iopidol, iotrolan, ácido iotróxico, ioversol, ácido ioxáglico, ioxilano, ipodato sódico, yoduro de isopropilo, metiodal, yoduro de metilo, metrizamida, ácido metrizoico, yoduro de pentafluoroetilo, plakohipaforina, yoduro de N-propilo, propiliodona, rafoxanida, rosa de Bengala, RTI-121, RTI-229, RTI-353, RTI-55, SB-258,585, acetrizoato sódico, tiratrilcol, trifluoroyodometano, y ácido tiropanoico.

En casos particulares de la divulgación, dicho compuesto de halógeno es un organoyoduro. Los compuestos de organoyodo son compuestos orgánicos que contienen uno o más enlaces carbono-yodo. Casi todos los compuestos de organoyodo presentan yoduro conectado a un centro de carbono. Estos se clasifican usualmente como derivados de I⁻. Algunos compuestos de organoyodo presentan yodo en estados de oxidación más altos. Los compuestos de organoyodo, usados a menudo como desinfectantes o plaguicidas, incluyen, por ejemplo, yodoformo (CHI_3), yoduro de metileno (CH_2I_2), y yoduro de metilo (CH_3I). En casos particulares, el organoyoduro es un compuesto poliyodoorgánico. Los compuestos poliyodoorgánicos se emplean a veces como agentes de contraste para rayos X, en fluoroscopia, un tipo de formación de imágenes médicas. Una diversidad de tales compuestos poliyodoorgánicos están disponibles comercialmente; muchos son derivados de 1,3,5-triyodobenceno y contienen aproximadamente el 50% en peso de yodo. En determinados casos, el agente es soluble en agua, no tóxico y/o fácilmente excretado. Un reactivo representativo es ioversol, que tiene sustituyentes diol que se solubilizan en agua. Otros compuestos de organoyodo incluyen, pero sin limitación, las dos hormonas tiroideas tiroxina ("T₄") y triyodotironina ("T₃"). Los productos naturales marinos son fuentes ricas de compuestos de organoyodo, incluidas las plakohipaforinas recientemente descubiertas de la esponja *Plakortia simplex*.

La presente divulgación también incluye el uso de compuestos, por ejemplo, compuestos farmacéuticos, en los que se incorpora un yodo. Por ejemplo, se puede incorporar un yodo en fármacos existentes tales como N-acetilcisteína, calmantes del dolor convencionales, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como, por ejemplo, aspirina, ibuprofeno y naproxeno. La mayor parte de los AINE actúan como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX), inhibiendo tanto las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) como ciclooxigenasa-2 (COX-2).

En determinados casos, dicho compuesto de halógeno es un poliyoduro. Los poliyoduros son una clase de aniones polihalógenos compuestos por átomos de yodo enteramente. El miembro más común y más simple es el ion triyoduro, I_3^- . Otros poliyoduros más grandes conocidos incluyen $[\text{I}_4]^{2-}$, $[\text{I}_5]^-$, $[\text{I}_7]^-$, $[\text{I}_8]^{2-}$, $[\text{I}_9]^-$, $[\text{I}_{10}]^{2-}$, $[\text{I}_{10}]^{4-}$, $[\text{I}_{11}]^-$, $[\text{I}_{12}]^{2-}$, $[\text{I}_{13}]^{3-}$, $[\text{I}_{16}]^{2-}$, $[\text{I}_{28}]^{4-}$, $[\text{I}_{28}]^{3-}$, $[\text{I}_{28}]^{4-}$, $[\text{I}_{29}]^{4-}$ y $[\text{I}_{29}]^{3-}$. Un ejemplo de un poliyoduro es el yodo de Lugol, también llamado solución de Lugol. La solución de Lugol está disponible comercialmente en diferentes potencias del 1%, 2%, o 5% de yodo. La solución al 5% consiste en yodo (I_2) al 5% (p/v) y yoduro de potasio (KI) al 10% (p/v) mezclado en agua destilada y tiene un contenido total de yodo de 130 mg/ml. El yoduro de potasio hace que el yodo elemental sea soluble en agua a través de la formación del ion triyoduro (I_3^-). Otros nombres para la solución de Lugol son I_2KI (yodo-yoduro de potasio); Markodina, solución fuerte (sistémica); y solución acuosa de yodo BCP. En la tabla 1 se muestran ejemplos de poliyoduros, incluidos sus iones y contracciones.

Tabla 1 Poliyoduros

Anión	Contracción
[I ₃] ⁻	Cs ⁺
[I ₄] ²⁻	[Cu(NH ₃) ₄] ²⁺
[I ₅] ⁻	[EtMe ₃ N] ⁺
	[EtMePh ₂ N] ⁺
[I ₇] ⁻	[Ag(18anS ₆)] ⁺
[I ₈] ²⁻	[Ni(phen) ₃] ²⁺
[I ₉] ⁻	[Me ₂ PrPhN] ⁺
	[Me ₄ N] ⁺
[I ₁₀] ²⁻	[Cd(12-corona-4) ₂] ²⁺
[I ₁₁] ³⁻	[(16anS ₄)PdIPd(16anS ₄)] ³⁺
[I ₁₂] ²⁻	[Ag ₂ (15anS ₅) ₂] ²⁺
	[Cu(Dafo) ₃] ²⁺
[I ₁₃] ³⁻	[Me ₂ Ph ₂ N] ⁺
[I ₁₆] ²⁻	[Me ₂ Ph ₂ N] ⁺
	[PrMe ₂ PhN] ⁺
[I ₂₂] ⁴⁻	[MePh ₃ P] ⁺
[I ₂₆] ³⁻	[Me ₃ S] ⁺
[I ₂₆] ⁴⁻	DMFc ⁺
[I ₂₉] ³⁻	Cp ₂ Fe
[I ₂₂] ⁴⁻	[MePh ₃ P] ⁺
[I ₂₆] ³⁻	[Me ₃ S] ⁺
[I ₂₆] ⁴⁻	DMFc ⁺
[I ₂₉] ³⁻	Cp ₂ Fe
[I ₂₂] ⁴⁻	[MePh ₃ P] ⁺
[I ₂₆] ³⁻	[Me ₃ S] ⁺
[I ₂₆] ⁴⁻	DMFc ⁺

- 5 En un caso, el compuesto de halógeno es una tintura de soluciones de yodo, que comprende o consiste en yodo elemental, y sales de yoduro disueltas en agua y alcohol.

En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es un peryodato que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de peryodinano de Dess-Martin, I, ácido 2-yodoxibenzoico, ácido periódico, peryodato de potasio y peryodato de sodio.

En casos particulares, dicho compuesto de halógeno es un peryodato que comprende peryodato de sodio, peryodato de potasio, peryodato de calcio o peryodato de plata.

15 En casos particulares, dicho compuesto de halógeno es un peryodinano. Los peryodinanos son compuestos químicos que contienen yodo hipervalente. En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es un peryodinano que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de (bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno, peryodinano de Dess-Martin, dicloruro de yodobenceno, yodosobenceno y ácido 2-yodoxibenzoico.

20 En un caso, el compuesto de halógeno es una infusión de yoduro infundido con aceite o aceite de yodo.

En un caso, la divulgación se refiere a un compuesto de halógeno que contiene bromo. Determinados casos pueden comprender un compuesto de halógeno que contiene bromo que es un bromuro, bromato, organobromuro o un perbromato.

25

En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es un bromuro que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de bromuro de acridinio, bromuro de aluminio, bromuro de amonio, ANNINE-6plus, tribromuro de antimonio, tribromuro de arsénico, bromuro de bario, bromuro de benzododecinio, bromuro de berilio, bromuro de bibenzonio, tribromuro de bismuto, tribromuro de boro, bromomargirita, bromo(tetrahidrotiofeno)oro(I), bromuro de bromopentaaminocobalto(III), bromopentacarbonilrenio(I), bromuro de cadmio, bromuro de cesio, bromuro de cadmio y cesio, bromuro de calcio, bromuro de cerio(III), bromuro de cetrimonio, bromuro de cromo(III), bromuro de cimelio, bromuro de clidinio, bromuro de cobalto(II), bromuro de cobre(I), bromuro de cobre(II), bromuro de cianógeno, bromuro de demecario, bromuro de ditelurio, DODAB, bromuro de domifeno, bromuro de etidio, bromuro de fazadinio, fentonio, bromuro de galio(III), bromuro de oro(I), bromuro de oro(III), bromuro de hexafluronio, ácido bromhídrico, bromuro de hidrógeno, bromuro de indio(I), bromuro de indio(III), monobromuro de yodo, bromuro de hierro(II), bromuro de hierro(III), bromuro de lantano (III), bromuro de plomo(II), bromuro de litio, bromuro de magnesio, bromuro de manganeso(II), bromuro de mercurio(I), bromuro de mercurio(II), metilbromuro de morfina, bromuro de níquel(II), bromuro de niobio, bromuro de niobio(V), tribromuro de nitrógeno, bromuro de nitrosilo, bromuro de otilonio, bromuro de oxitropio, bromuro de oxifenonio, bromuro de paladio(II), bromuro de pancuronio, heptabromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, tribromuro de fósforo, pifitrina, bromuro de piperuronio, bromuro de platino(II), bromuro de platino(IV), dibromuro de polonio, bromuro de potasio, bromuro de propantelina, bromuro de radio, bromuro de rubidio, tetrabromuro de silicio, bromuro de plata, bromuro de sodio, bromuro de estroncio, bromuro de tántalo(V), tetrabromuro de telurio, bromuro de terbio(III), ácido tetrabromoáurico, tetrabromometano, bromuro de talio(I), bromuro de timpidio, bromuro de estaño(II), bromuro de estaño(IV), tetrabromuro de titanio, tribromosilano, bromuro de trifenilciclopropeno, bromuro de tungsteno(V), oxitetra bromuro de tungsteno(VI), pentabromuro de uranio, tetrabromuro de uranio, bromuro de vanadio(III), bromuro de iterbio(III), bromuro de itrio(III), bromuro de cinc y bromuro de circonio(IV).

En casos particulares, dicho compuesto de halógeno es un bromuro que comprende bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de hidrógeno, bromuro de calcio o bromuro de plata.

En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es un bromato que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de ácido bromhídrico, bromato de calcio, bromato de potasio, bromato de plata, bromato de sodio y bromato de estroncio.

En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es un organobromuro que comprende uno o más compuestos de la lista no limitante de ácido 2-bromobutírico, 25B-NBOMe, 2C-B, 2C-B-BZP, 2C-B-FLY, 2CB-Ind, 2CBCB-NBOMe, 2CBFly-NBOMe, 66-Br-APB, acecarbromal, ageliferina, bromuro de alilo, AM-087, ambroxol, arbidol, AS-8112, BCDMH, benzobromarona, bromuro de bencilo, bibrocetol, bralobarbital, bretazenilo, bretilio, bretilio para el tratamiento de fibrilación ventricular, brimonidina, brivudina, brodifacoum, brodimoprim, brofaromina, bromacilo, bromadiolona, bromadolina, bromantano, bromazepam, bromazina, brometalina, bromfenaco, bromhexina, retardante de llama bromado, bromisoval, 2-bromo-1-cloropropano, 4-bromo-3,5-dimetoxianfetamina, 2-bromo-4,5-metilendioxianfetamina, bromo-DragonFLY, ácido bromoacético, bromoacetona, bromoacetilalprenololmentano, monofosfato 3',5'-cíclico de 8-bromoadenosina, para-bromoanfetamina, 4-bromoanilina, bromoanisol, bromobenceno, bromobimano, 1-bromobutano, 2-bromobutano, bromoclorodifluorometano, bromoclorometano, bromoclorosalicililánida, verde de bromocresol, púrpura de bromocresol, bromocriptina, bromociclohexano, bromodesoxiuridina, bromodifluorometano, cloruro de bromodifluoroacetilo, bromodifluorometano, bromodifenilmetano, B cont.bromoetano, bromofluorometano, bromoformo, 3-bromofurano, monofosfato 3',5'-cíclico de 8-bromoguanosina, 1-bromohexano, 2-bromohexano, bromoyodometano, bromometano, 4-bromo-N-metilcatinona, bromopentano, azul de bromofenol, bromadol, 2-bromopropano, ácido bromopirúvico, N-bromosuccinimida, bromotri fluorometano, 5-bromouracilo, 5-bromouridina, bromoxinilo, bromperidol, bromfeniramina, bromsulfaleína, bronidox, bronopol, brofebarbital, bropirimina, brotizolam, broxaterol, broxiquinolina, butalional, bromuro de terc-butilo, C-8813, carbromal, clorfenapir, cicitizolam, convolutindol A, DBDMH, DBNPA, decabromodifenil éter, deltametrina, desformilfluorabromina, dextbromfeniramina, diarilpirimidinas, 1,2-dibromo-3-cloropropano, 1,4-dibromobenceno, dibromoclorometano, dibromodifluorometano, 1,1-dibromoetano, 1,2-dibromoetano, dibromofluorometano, 1,2-dibromopropano, 1,3-dibromopropano, dibromotetrafluoroetano, dibromotirosina, dibromopropamidina, difetialona, 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina, DS-1 (fármaco), ebrotidina, embramina, eosina, eosina B, eosina Y, bromoacetato de etilo, etravirina, FL3 (flavaglina), flubromazolam, gidazepam, H-89, halofuginona, halomon, halotano, haloxazolam, hexabromociclododecano, ibrolipim, imidazenilo, isobromindiona, JWH-249, JWH-424, KF-26777, lonafamib, mebroqualona, merbromina, meta-DOB, metaclozapam, mitobronitol, ácido mucobrómico, narcobarbital, nelotanserina, neltexina, NGD-4715, nicergolina, O-806, octabromodifenil éter, compuesto de organobromina, P7C3, pamabrom, PEAQX, pentabromodifenil éter, bromuro de fenacilo, fenazepam, bromuro de 2-feniletilo, floxina, pinaverio, pindobind, pipobroman, PNU-282.987, bifenilo polibromado, éteres difenílicos polibromados, propalional, bromuro de propargilo, bromuro de N-propilo, remoxiprida, romifidina, RTI-51, SB-357.134, sigmodal, SSR-180.711, estampidina, surinabant, surugatoxina, TCB-2, tetrabromobisfenol A, tetrabromoetano, tetrabromoetileno, tetrabromometano, TH-302, tilbroquinol, tralometrina, 2,4,6-tribromoanisol y tribromofluorometano.

En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es un perbromato, comprendiendo dicho perbromato perbromato de sodio, perbromato de potasio, perbromato de hidrógeno o perbromato de plata.

Casos particulares de la divulgación se refieren a una forma reducida de un compuesto de halógeno. Son posibles muchos medios aceptables de reducción de compuestos de halógeno y son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de formas reducidas de compuestos de haluro incluyen, por ejemplo, yoduro y bromuro, en las que el halógeno tiene una valencia de -1. Los ejemplos no limitantes de procedimientos de reducción incluyen la reducción química con metales elementales electropositivos (tales como litio, sodio, magnesio, hierro, cinc y aluminio, por ejemplo), reactivos de transferencia de hidruro (tales como NaBH_4 y LiAlH_4 , por ejemplo), o el uso de gas hidrógeno con un catalizador de paladio, platino o níquel.

Un caso particular de la invención de la divulgación se refiere a la administración de un compuesto de halógeno del tipo descrito en el presente documento a un sujeto mamífero, administrándose dichos compuestos en una composición, concentración o formulación que no es significativamente tóxica para dichos mamíferos, por ejemplo, una composición farmacéutica. Un compuesto de halógeno que se sepa que es tóxico para un sujeto mamífero se excluye de la presente invención. Por lo tanto, el yoduro de potasio se excluye de la presente invención. Se contempla además que algunas formas de realización pueden comprender la administración de más de uno de dichos compuestos de halógeno a dicho mamífero, ya sea simultáneamente o por separado, de forma que la combinación de dichos compuestos que no son significativamente tóxicos individualmente tampoco es significativamente tóxica cuando se combinan.

Otros compuestos que comprenden un compuesto de halógeno o elemento halógeno también pueden usarse según procedimientos de y/o incluirse en composiciones de la divulgación. En algunos casos, dicho compuesto de halógeno es una sustancia disponible comercialmente. En determinados casos, dichas sustancias disponibles comercialmente pueden incluir agentes de contraste radiológico, preparaciones tópicas de yodo, soluciones o fármacos. En determinados casos, dicha sustancia disponible comercialmente comprende yodo, y puede seleccionarse de la lista no limitante de diatrizoato, ácido ipanoico, ipodato, iotalamato, metrizamida, diatrizida, diiodohidroxiquinolona, tintura de yodo, povidona yodo, yodoclorohidroxiquinolona, gasa de yodoformo, yoduro de potasio saturado (SSKI), solución de Lugol, glicerol yodado, yoduro de ecotiopato, jarabe de ácido yodhídrico, yoduro de calcio, amiodarona, expectorantes, vitaminas que contienen yodo, yodoclorohidroxiquinolona, diiodohidroxiquinolona, yoduro de potasio, benziodarona, yoduro de isopropamida, levotiroxina y eritrosina. En determinados casos, dicha sustancia disponible comercialmente comprende bromo, y puede seleccionarse de la lista no limitante de Alphagen (brimonidina), Atrovent (ipratropio), Celexa (citalopram), Combivent (bromuro de ipratropio), Enablex (darifenacina), Guaifenex DM (dextrometorfano), Razadyne (galantamina) y Spiriva (tiotropio).

En algunas formas de realización, las composiciones de la presente invención comprenden un compuesto de halógeno, NaI , en combinación con glutatión y/o un goitrógeno. Tal como se analiza en el presente documento, el glutatión puede estabilizar los compuestos de halógeno en una forma reducida, y los goitrógenos pueden inhibir la producción de hormona tiroidea.

Otros agentes activos

La divulgación incluye además el uso de otros agentes activos, solos o en combinación con un compuesto de halógeno, para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades, afecciones o lesiones descritas en el presente documento. Se han descrito o se conocen en la técnica una diversidad de agentes eficaces en el tratamiento o la prevención de cualquiera de estas enfermedades, afecciones o lesiones, y se puede usar cualquiera de estos agentes u otros agentes. Además, se pueden usar otros agentes en combinación con un compuesto de halógeno tal como se describe en el presente documento.

En determinados casos, un agente activo es un calcogenuro o una sal del mismo. Se ha demostrado que el tratamiento con un calcogenuro induce la estasis de la materia biológica y protege la materia biológica de las lesiones hipóxicas e isquémicas. En estos estudios, se demostró que el sulfuro puede reducir el metabolismo y proteger a los ratones y ratas de las lesiones hipóxicas (publicación PCT N° WO2005/041655). Los compuestos que contienen un elemento calcógeno, es decir, los del grupo 6 de la tabla periódica, pero excluyendo los óxidos, se denominan comúnmente "calcogenuros" o "compuestos de calcogenuro". Estos elementos son azufre (S), selenio (Se), telurio (Te) y polonio (Po). Los calcogenuros comunes contienen uno o más de S, Se y Te, además de otros elementos. Los calcogenuros específicos y las sales de los mismos incluyen, pero sin limitación: H_2S , Na_2S , NaHS , K_2S , KHS , Rb_2S , CS_2S , $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, $(\text{NH}_4)\text{HS}$, BeS , MgS , CaS , SrS , BaS , H_2Se , Na_2Se , NaHSe , K_2Se , KHSe , Rb_2Se , CS_2Se , $(\text{NH}_4)_2\text{Se}$, $(\text{NH}_4)\text{HSe}$, BeSe , MgSe , CaSe , SrSe , PoSe y BaSe . Se describe una diversidad de calcogenuros en los documentos WO2005/041656, WO2005/041655 y WO2006/113914.

En determinados casos, un agente activo es un antagonista de oxígeno. El término "antagonista de oxígeno" se refiere a una sustancia que compite con el oxígeno siempre y cuando que se use por una materia biológica que requiere oxígeno para estar viva ("materia biológica que utiliza oxígeno"). El oxígeno se usa o se necesita normalmente para diversos procesos celulares que crean la fuente principal de la materia biológica de energía fácilmente utilizable. Un antagonista de oxígeno reduce o elimina eficazmente la cantidad de oxígeno que está disponible para la materia biológica que utiliza oxígeno, y/o la cantidad de oxígeno que puede usarse por la materia biológica que utiliza oxígeno. Por lo tanto, en algunos casos, un antagonista de oxígeno inhibe o reduce la cantidad

de respiración celular que se produce en las células, por ejemplo, mediante sitios de unión de citocromo c oxidasa que de otro modo se unirían al oxígeno. Un ejemplo de un antagonista de oxígeno es el monóxido de carbono. Se describe una diversidad de antagonistas de oxígeno en los documentos WO2005/041656, WO2005/041655 y WO2006/113914.

En casos adicionales, un agente activo es un compuesto inductor de estasis, tal como rotenona. Se describen compuestos inductores de estasis adicionales, por ejemplo, en el documento US2010/0021387.

En determinados casos, un agente activo es un agente reductor elemental (ERA), tal como yoduro, sulfuro o seleniuro.

En otros casos, un agente activo es un compuesto modulador de HIF, una diversidad de los cuales se describen en el documento US2009/0011051. El sistema del factor de transcripción HIF (factor inducible por hipoxia) es un regulador clave de las respuestas a la hipoxia que ocupa una posición central en la homeostasis del oxígeno en un amplio abanico de organismos. Se ha identificado un gran número de dianas transcripcionales, con funciones críticas en la angiogénesis, la eritropoyesis, el metabolismo energético, la inflamación, la función vasomotora y las respuestas apoptóticas/proliferativas. El sistema es esencial para el desarrollo normal, y desempeña un papel clave en las respuestas patofisiológicas a la isquemia/hipoxia. El HIF también es importante en el cáncer, en el que está comúnmente regulado al alza, tiene efectos importantes sobre el crecimiento tumoral y la angiogénesis. El complejo de unión a ADN de HIF consiste en un heterodímero de subunidades α y β . La regulación por oxígeno se produce a través de la hidroxilación de las subunidades α , normalmente de uno o más residuos de prolina, que después son destruidos rápidamente por el proteasoma en células oxigenadas. Esto implica la unión de subunidades HIF α por la proteína supresora de tumores de von Hippel-Lindau (pVHL o VHL), con pVHL actuando como el, o parte del, componente de reconocimiento para una ubiquitina ligasa que promueve la proteólisis dependiente de ubiquitina a través de la interacción con una secuencia o secuencias específicas en subunidades HIF α . En la hipoxia, este proceso se suprime, estabilizando así HIF α y permitiendo la activación transcripcional a través del heterodímero HIF α/β . Determinados compuestos que se muestra que afectan a la actividad metabólica también actúan estabilizando HIF, implicando de este modo compuestos tales como regímenes preventivos y de tratamiento para hipoxia, isquemia, estasis y/o cualquier otra afección o estado asociado con estabilización de HIF, tal como choque hemorrágico. Cualquiera de estos compuestos se puede usar según la divulgación.

En otros casos, un agente activo es un policalcogenuro. Policalcogenuros representativos se describen en el documento WO2009/003061.

En casos adicionales, un agente activo es un compuesto polisulfuro, ejemplos del cual se describen en WO2010/045582.

Otro agente activo que puede usarse, por ejemplo, en combinación con un compuesto de halógeno, es óxido nítrico.

Determinadas composiciones para su uso tal como se describe en el presente documento comprenden un calcogenuro, en combinación con glutatión y/o un goitrógeno. Tal como se expone en el presente documento, el glutatión puede estabilizar los calcogenuros en una forma reducida, y los goitrógenos pueden inhibir la producción de hormona tiroidea.

En determinados casos, los procedimientos descritos en el presente documento incluyen proporcionar a un sujeto que lo necesite cualquiera de los siguientes agentes o compuestos, solos o en combinación, incluidas, pero sin limitación, cualquiera de las combinaciones que se muestran a continuación:

un compuesto de halógeno;

un calcogenuro;

un goitrógeno u otro compuesto que reduce o inhibe la producción, actividad o captación de la hormona tiroidea;

un compuesto de halógeno y un calcogenuro;

un calcogenuro y glutatión;

un compuesto de halógeno y glutatión; y

un compuesto de halógeno, un calcogenuro y glutatión.

En determinados casos, un compuesto de halógeno se administra o se coformula con un agente activo que se usa para tratar la CHF, por ejemplo, CHF debido a disfunción ventricular izquierda, tal como un inhibidor de la enzima

convertidora de angiotensina (ACE), un betabloqueante, un antagonista de aldosterona, un bloqueante de receptores de angiotensina o hidralazina con un nitrato. En casos adicionales, el otro agente activo es un anticoagulante, una terapia antiplaquetaria, un bloqueante de receptores de angiotensina II, un bloqueante de canales de calcio, un diurético, un vasodilatador o una estatina.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden usarse según la divulgación incluyen: captopril (Capoten®), enalapril (Vasotec®), lisinopril (Prinivil®, Zestril®), clorhidrato de benazepril (Lotensin®), fosinopril sódico (Monopril®), ramipril (Altace®), clorhidrato de quinapril (Accupril®), perindopril erbumina (Aceon®), trandolapril (Mavik®), y clorhidrato de moexipril (Univasc®).

Los ejemplos no limitantes de betabloqueantes no selectivos que pueden usarse según la divulgación incluyen: alprinolol, bucindolol, carteolol, carvedilol (tiene actividad adicional α -bloqueante), labetalol (tiene actividad adicional α -bloqueante), nadolol, oxprenolol (tiene actividad simpatomimética intrínseca), penbutololol (tiene actividad simpatomimética intrínseca), pindolol (tiene actividad simpatomimética intrínseca), propanolol, sotalol, timolol y corteza de eucomnia (hierba).

Ejemplos no limitantes de betabloqueantes β_1 -selectivos que pueden usarse según la divulgación (también conocidos como cardioselectivos) incluyen: acebutolol (tiene actividad simpatomimética intrínseca), atenolol, betaxolol, bisoprolol, beliprolol, esmolol, metoprolol y nebivolol (también aumenta la liberación de óxido nítrico para vasodilatación).

Los ejemplos no limitantes de betabloqueantes β_2 -selectivos que pueden usarse según la divulgación incluyen: butaxamina (actividad agonista α -adrenérgica débil).

Los ejemplos no limitantes de betabloqueantes indicados específicamente para la insuficiencia cardíaca crónica incluyen: carvedilol, metoprolol de liberación mantenida, bisoprolol y nebivolol.

Los ejemplos no limitantes de bloqueantes de angiotensina II incluyen: candesartán (Atacand®), eprosartán (Teveten®), irbesartán (Avapro®), losartán (Cozaar®), telmisartán (Micardis®) y valsartán (Diovan®).

En determinados casos, los procedimientos de la divulgación incluyen proporcionar a un sujeto que lo necesite, por ejemplo, un sujeto diagnosticado con, o en riesgo de, insuficiencia cardíaca crónica, cualquiera de los siguientes agentes o compuestos, solos o en combinación, incluidas, pero sin limitación, cualquiera de las combinaciones que se muestran a continuación:

un compuesto de halógeno;

un compuesto de halógeno y glutatión;

un compuesto de halógeno y otro agente activo que se usa para tratar insuficiencia cardíaca crónica; y

un compuesto de halógeno, otro agente activo que se usa para tratar insuficiencia cardíaca crónica, y glutatión.

Cuando se usan en combinación, los dos o más agentes pueden proporcionarse al sujeto en la misma o en diferentes composiciones. Además, cuando se proporcionan tres o más agentes a un sujeto, dos pueden estar en una composición, y el tercero en una composición separada. Las composiciones pueden administrarse simultáneamente, durante periodos de tiempo superpuestos o durante diferentes periodos de tiempo.

Composiciones y formas de dosificación unitarias

La divulgación incluye composiciones para su uso según la invención que comprenden Nal y composiciones que comprenden un compuesto de halógeno distinto de Nal, tal como, por ejemplo, otro yoduro o un bromuro. En formas de realización particulares, la composición comprende además uno o más agentes activos adicionales, incluidos cualquiera de los descritos en el presente documento. Las composiciones de la presente invención son composiciones farmacéuticas. Las composiciones de la presente invención comprenden además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un tampón. En determinadas formas de realización, las composiciones de la divulgación son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de halógeno y glutatión. Las composiciones particulares comprenden un compuesto de halógeno, por ejemplo un yoduro, y otro compuesto usado para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca crónica. Composiciones adicionales de la divulgación comprenden glutatión, en combinación con un calcogenuro y/o un compuesto de halógeno. En determinados casos, una composición comprende glutatión, un calcogenuro y un compuesto de halógeno. En casos particulares, una composición de la divulgación comprende glutatión y seleniuro. En casos particulares, una composición de la divulgación comprende glutatión y sulfuro. En determinados casos, una composición de la divulgación comprende yoduro (o yodato), seleniuro y glutatión. En determinados casos, una composición de la divulgación comprende yoduro (o yodato), sulfuro y glutatión. En casos particulares, al menos

una parte del seleniuro o sulfuro está en forma reducida, y el glutatión inhibe la oxidación del calcogenuro en la composición. La forma reducida de calcogenuro puede ser cualquiera de las descritas en el presente documento. En casos particulares, al menos una porción del yoduro o yodato está en forma reducida, y el glutatión inhibe la oxidación del compuesto de halógeno en la composición. La forma reducida del compuesto de halógeno puede ser cualquiera de las descritas en la el presente documento.

En determinados casos, la divulgación incluye composiciones que comprenden un compuesto de halógeno, por ejemplo, una forma reducida de un compuesto de halógeno. En casos relacionados, la divulgación incluye composiciones que comprenden un compuesto de halógeno, por ejemplo, una forma reducida de un compuesto de halógeno y uno o más agentes activos adicionales, por ejemplo, un calcogenuro, tal como una forma reducida de un calcogenuro, o un agente activo que se usa para tratar la insuficiencia cardíaca crónica. En determinados casos, la composición comprende además glutatión. La divulgación incluye además procedimientos que implican proporcionar a un sujeto una composición que comprende una forma reducida de un compuesto de halógeno, solo o en combinación con la provisión al sujeto de una composición que comprende uno o más agentes activos adicionales, tales como, por ejemplo, una forma reducida de un calcogenuro. En casos particulares, una forma reducida de un calcogenuro comprende un calcogenuro, por ejemplo, azufre o selenio, en un estado de valencia -2. En casos particulares, una única composición comprende tanto el compuesto de halógeno como los, uno o más, agentes activos adicionales o un agente activo que se usa para tratar la insuficiencia cardíaca crónica. En determinados casos de cualquiera de las composiciones de la invención, el compuesto de halógeno es una forma reducida de un compuesto de halógeno, que comprende un halógeno en un estado de valencia -1, por ejemplo, un yoduro o bromuro. Según la composición para su uso según la invención, el halógeno es yoduro de sodio. En determinados casos de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, la composición comprende además glutatión u otro agente reductor.

En casos particulares, las composiciones se formulan para mantener el halógeno y/o calcogenuro en una forma reducida cuando se almacenan durante un periodo de tiempo. Por lo tanto, las composiciones pueden ser composiciones estables de formas reducidas de compuestos de halógeno y/o formas reducidas de calcogenuros, o sales o precursores de los mismos, cuya eficacia como agente terapéutico puede verse comprometida normalmente durante la fabricación y el almacenamiento, como resultado de reacciones de oxidación que producen productos de oxidación. Las composiciones tienen una vida útil aumentada, se fabrican de manera fácil y reproducible, se diseñan para vías de administración convencionales y, por tanto, son ventajosas en el tratamiento y prevención de varias enfermedades, afecciones y lesiones. Su uso en procedimientos para proteger el tejido biológico de una enfermedad o lesión, particularmente lesión isquémica, hipóxica o por reperusión, así como procedimientos para tratar o prevenir una lesión o enfermedad en un sujeto se describe en el presente documento.

En determinados casos, una composición estable que comprende un calcogenuro y/o un compuesto de halógeno comprende glutatión.

En casos adicionales, una composición comprende un goitrógeno o un agente activo que inhibe o reduce la producción, actividad o captación de la hormona tiroidea, solo o en combinación con otro agente activo, tal como un calcogenuro y/o compuesto de halógeno.

En determinados casos de las composiciones, una composición se considera estable, es decir, una composición estable, si al menos el 90% del compuesto de halógeno o el calcogenuro (si está presente en la composición), o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro (si ambos están presentes en la composición), está presente en la composición en forma reducida durante al menos una hora o bien cuando se almacena a temperatura ambiente, 4 °C, 25 °C, 40 °C o 50 °C. En casos relacionados, una composición se considera estable si al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, o al menos el 99% del compuesto de halógeno, el calcogenuro, o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en la composición en forma reducida durante al menos una hora cuando se almacena a temperatura ambiente o cuando se almacena a 4 °C. En determinados casos de las composiciones estables, al menos el 90% del compuesto de halógeno, el calcogenuro o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en dicha composición en dicha forma reducida durante al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses o al menos un año, ya sea cuando se almacena a temperatura ambiente o cuando se almacena a 4 °C, 25 °C, 40 °C o 50 °C. En casos relacionados, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98%, o al menos el 99% del compuesto de halógeno, el calcogenuro o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en la composición estable en dicha forma reducida durante al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses o al menos un año, o bien cuando se almacena a temperatura ambiente o bien cuando se almacena a 4 °C. En casos particulares, al menos el 98% del compuesto de halógeno, el calcogenuro o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en la composición estable en dicha forma reducida durante al menos un mes o al menos seis meses cuando se almacena a 4 °C. En casos relacionados, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99% del compuesto de halógeno, el calcogenuro o tanto el

- compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en la composición estable en dicha forma reducida durante al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses o al menos un año, o bien cuando se almacena a temperatura ambiente o bien cuando se almacena a temperatura ambiente o 25 °C. En casos particulares, al menos el 98% del compuesto de halógeno, el
- 5 calcogenuro o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en la composición estable en dicha forma reducida durante al menos un mes o al menos seis meses cuando se almacena a temperatura ambiente o a 25 °C. En casos relacionados, al menos el 70%, al menos el 80%, al menos el 91%, al menos el 92%, al menos el 93%, al menos el 94%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99% del compuesto de halógeno, el calcogenuro o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro,
- 10 está presente en la composición estable en dicha forma reducida durante al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro meses, al menos seis meses o al menos un año, o bien cuando se almacena a temperatura ambiente o bien cuando se almacena a 40 °C o 50 °C. En casos particulares, al menos el 98% del compuesto de halógeno, el calcogenuro o tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, está presente en la composición estable en dicha forma reducida durante al menos un mes o al
- 15 menos seis meses cuando se almacena a 40 °C o 50 °C. En diversos casos, la composición es una composición farmacéutica líquida, mientras que en otros casos, la composición es un sólido o polvo, o está secada, liofilizada o secada por congelación.
- En casos particulares, la divulgación se refiere a una composición líquida estable que comprende yoduro, en la que la composición líquida estable comprende menos del 1% de cualquiera de los siguientes productos de oxidación de yoduro (estado de oxidación -1) : hipoyodito (estado de oxidación +1), yodito (estado de oxidación +3), yodato (estado de oxidación +5), o peryodato (estado de oxidación +7). En casos particulares, la composición líquida estable que comprende yoduro comprende menos del 1% de yodo (I₂).
- 20 En determinados casos, una forma reducida de un compuesto de halógeno comprende un halógeno en un estado de valencia -1. En casos particulares, una forma reducida de un calcogenuro comprende un calcogenuro, por ejemplo, azufre o selenio, en un estado de valencia -2. En casos particulares, la forma reducida de un halógeno es una forma reducida del halógeno, yodo, tal como yoduro. En casos particulares, la forma reducida de un compuesto de halógeno es KI, HI, Cal o AgI. Según la invención, la forma reducida del compuesto de halógeno es NaI. En casos particulares, la forma reducida de un calcogenuro es H₂Se, Na₂Se, NaHSe, HSe-, H₂S, NaHS, Na₂S, o HS-.
- 25 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, cualquiera de las composiciones puede comprender uno o más de un tampón, un agente reductor, un agente de tonicidad, un estabilizante, un tensioactivo, un licoprotector, un poliol, un antioxidante o un conservante. En casos particulares, cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento comprende glutatión.
- 30 En casos particulares, las composiciones pueden comprender uno o más disolventes. En casos particulares, el disolvente es agua. En casos particulares, el disolvente es una solución salina tamponada con fosfato.
- Las composiciones de la divulgación pueden incluir un compuesto de halógeno y/o un compuesto de calcogenuro, o una sal o precursor del mismo, en cualquier concentración deseada. La concentración puede optimizarse fácilmente, por ejemplo, dependiendo del tipo de lesión o enfermedad que se esté tratando y la vía de administración, para suministrar una cantidad eficaz de una manera conveniente y durante un marco temporal apropiado.
- 35 40 45 En algunos casos, la concentración de compuesto de halógeno o sal o precursor del mismo presente en una composición de la divulgación es de aproximadamente 0,0001 mM a aproximadamente 100 M, de aproximadamente 0,0005 mM a aproximadamente 50 M, de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 0,25 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 0,25 M, o aproximadamente 10 mM, de aproximadamente 50 mM, aproximadamente 100 mM o aproximadamente 200 mM.
- 50 55 60 65

En algunos casos, la concentración de calcogenuro o compuesto de calcogenuro o sal o precursor del mismo es de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 5.000 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 75 mM a aproximadamente 250 mM, o de aproximadamente 95 mM a 150 mM.

En casos particulares, una composición comprende seleniuro a una concentración de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 750 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, de 1 mM a aproximadamente 500 mM, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM.

En casos particulares, una composición comprende sulfuro a una concentración de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 1000 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 750 mM, de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 100 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, de 1 mM a aproximadamente 500 mM, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM.

En determinados casos, la concentración de la forma reducida de compuesto de halógeno y/o calcogenuro, por ejemplo, seleniuro o sulfuro, en una composición de la divulgación es aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0 mM o M o más o cualquier intervalo derivable de los mismos (a temperatura y presión estándar (STP)).

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "%" cuando se usa sin calificación (como con p/v, v/v o p/p) significa % en peso en volumen para soluciones de sólidos en s (p/v), % en peso en volumen para soluciones de gases en s (p/v), % en volumen en volumen para soluciones de s en s (v/v) y peso en peso para mezclas de sólidos y semisólidos (p/p) (Remington's Pharmaceutical Sciences (2005); 21ª Edición, Troy, David B. Ed. Lippincott, Williams and Wilkins).

En un caso, una composición comprende seleniuro o sulfuro medido al 80%-100% (p/v). En un caso, una composición comprende seleniuro o sulfuro medido al 90%-100% (p/v). En un caso, una composición comprende seleniuro o sulfuro medido al 95%-100% (p/v). En un caso, una composición comprende sulfuro medido al 98%-100% (p/v).

En determinados casos, una composición comprende glutatión a una concentración de aproximadamente 1,5 μ M a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 150 μ M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1,5 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM, o aproximadamente 100 mM, aproximadamente 120 mM, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 170 mM, o aproximadamente 200 mM.

En determinados casos, una composición comprende un goitrógeno o un compuesto que inhibe o impide la producción, actividad o captación de la hormona tiroidea a una concentración de aproximadamente 0,1 μ M a aproximadamente 100 M, de aproximadamente 1,5 μ M a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 15 μ M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 150 μ M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM, o de aproximadamente 100 mM, de aproximadamente 120 mM, de aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 170 mM, o de aproximadamente 200 mM.

En determinados casos, una composición de la divulgación comprende un calcogenuro y glutatión, y opcionalmente un compuesto de halógeno o sal o precursor del mismo, en la que la concentración del calcogenuro es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM, la concentración de glutatión es de aproximadamente 100 μ M a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, y, si está presente, la concentración de compuesto de halógeno es de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 0,5 M, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM. En determinados casos, el compuesto de halógeno está presente en la composición. En casos particulares, el compuesto de halógeno es un yoduro o yodato, y el calcogenuro comprende selenio o azufre. En determinados casos, una composición de la invención comprende un compuesto de halógeno o sal o precursor del mismo y glutatión, y opcionalmente un calcogenuro, en la que la concentración del compuesto de halógeno es de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 0,5 M, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM,

la concentración de glutatión es de aproximadamente 100 μM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, y, si está presente, la concentración de compuesto de halógeno es de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 100 mM. En determinados casos, el calcogenuro está presente en la composición. En casos particulares, el compuesto de halógeno es un yoduro o yodato, y el calcogenuro comprende selenio o azufre. En casos particulares de cualquiera de estas composiciones, la composición se formula para suministro oral, o es una forma de dosificación oral, el compuesto de halógeno (cuando está presente) comprende yodo (por ejemplo, yoduro o yodato), y el calcogenuro (cuando está presente) comprende selenio. En determinados casos, el calcogenuro es seleniuro o sulfuro. En casos particulares, la composición se formula para administración intravenosa, y el compuesto de halógeno (si está presente) es yoduro o yodato, y el calcogenuro (si está presente) está en una forma reducida, por ejemplo, seleniuro o sulfuro. En un caso, la composición comprende seleniuro, yoduro y glutatión, cada uno dentro de cualquiera de los intervalos de concentración o a una concentración descrita en el presente documento.

En casos particulares, el pH de una composición de la divulgación se encuentra en el intervalo de (3,0-12,0), mientras que en otros casos, el pH se encuentra en el intervalo de (5,0-9,0). El pH de la composición farmacéutica puede ajustarse a un intervalo fisiológicamente compatible. Por ejemplo, en un caso, el pH de la composición estable se encuentra en el intervalo de 6,5-8,5. En otros casos, las composiciones de la divulgación tienen un pH en el intervalo de 7,5-8,5 o 7,4-9,0.

En casos particulares, el oxígeno está presente en una composición de la divulgación a una concentración en el intervalo de 0 μM -⁻⁵ μM o 0 μM -⁻¹ μM o 0 μM -^{-0,1} μM o 0 μM -0,01 μM . En casos particulares, el oxígeno está presente en la composición a una concentración inferior a 3 μM , inferior a 1 μM , inferior a 0,1 μM , inferior a 0,01 μM o inferior a 0,001 μM .

En determinados casos, las composiciones de la divulgación pueden comprender además una cantidad limitada de productos de oxidación. Los productos de oxidación que pueden estar presentes en diversos casos de la divulgación incluyen, pero sin limitación, yodo, yodato, bromo, bromato, selenito, tioselenato, poliselenuros, selenio elemental, selenato, sulfito, sulfato, tiosulfato, polisulfuros, ditionato, politionato y azufre elemental. En diversos casos, uno o más de estos productos de oxidación están presentes en una composición en una cantidad inferior al 10%, inferior al 5,0%, inferior al 2,0%, inferior al 1,0%, inferior al 0,5%, inferior al 0,2%, inferior al 0,1%, inferior al 0,05%, o inferior al 0,01% (p/v) del compuesto de halógeno y/o calcogenuro total en la composición.

En un caso, una composición tiene una osmolaridad en el intervalo de 200-400 mOsmol/l. Se puede usar NaCl como excipiente para ajustar la osmolalidad.

En determinados casos, la isotonicidad de las composiciones es deseable ya que da como resultado un dolor reducido tras la administración y minimiza los efectos hemolíticos potenciales asociados con composiciones hipertónicas o hipotónicas. Por lo tanto, las composiciones de la invención no solo presentan una estabilidad en almacenamiento aumentada, sino que también presentan el beneficio añadido de un dolor sustancialmente reducido tras la administración en comparación con formulaciones que usan otros sistemas de tampón más tradicionales que consisten en un ácido y una forma de sal del ácido.

Se han descrito composiciones líquidas estables que comprenden formas reducidas de calcogenuros, incluidos sulfuro o seleniuro, y procedimientos de fabricación de los mismos, por ejemplo, en la publicación de solicitud PCT WO2008/043081, la solicitud provisional de Estados Unidos N° 61/659.311 y la publicación de solicitud PCT N° WO2013/188528. Cualquiera de estas composiciones puede usarse para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades, trastornos o lesiones descritas en el presente documento.

Las composiciones que comprenden una forma reducida de un calcogenuro y que comprenden además glutatión pueden prepararse por un experto en la técnica de una manera similar, por ejemplo, preparando una composición que comprende la forma reducida de calcogenuro y añadiendo el glutatión. Del mismo modo, las composiciones que comprenden una forma reducida de un calcogenuro y una forma reducida de un compuesto de halógeno pueden prepararse por un experto en la técnica de una manera similar, por ejemplo, preparando una composición que comprende la forma reducida de calcogenuro y combinándola con una forma reducida de un compuesto de halógeno o con una composición que comprende una forma reducida de un compuesto de halógeno.

El documento WO2008/043081 describe composiciones que comprenden un compuesto o sal de calcogenuro o calcogenuro farmacéutico líquido estable o un precursor del mismo en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que los productos de concentración, pH y oxidación de dicho compuesto o sal de calcogenuro o calcogenuro se mantienen dentro de un intervalo de criterios de aceptación después del almacenamiento de dicha composición farmacéutica líquida. En diversos casos, el compuesto de calcogenuro o la sal de calcogenuro se selecciona del grupo que consiste en: H_2S , Na_2S , NaHS , K_2S , KHS , Rb_2S , CS_2S , $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, $(\text{NH}_4)\text{HS}$, BeS , MgS , CaS , SrS y BaS . En otros casos, el compuesto de calcogenuro o la sal de calcogenuro se selecciona del grupo que consiste en: H_2Se , Na_2Se , NaHSe , K_2Se , KHSe , Rb_2Se , CS_2Se , $(\text{NH}_4)_2\text{Se}$, $(\text{NH}_4)\text{HSe}$, BeSe , MgSe , CaSe , SrSe , PoSe y BaSe .

Según la divulgación, dichas composiciones pueden comprender además un compuesto de halógeno, por ejemplo, yoduro, glutatión o un goitrógeno.

5 En casos particulares de composiciones líquidas o acuosas estables, el compuesto de calcogenuro o sal de calcogenuro es sulfuro y tiene una concentración en el intervalo de 95 mM a 150 mM.

10 En casos particulares en los que dicho compuesto de calcogenuro o sal de calcogenuro es sulfuro, dicho sulfuro esta presente en cantidades que varían entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 100%, aproximadamente el 90% al 100%, o aproximadamente del 95% al 100% en p/v.

15 En casos particulares, el líquido es hidróxido de sodio.

15 En determinados casos, la composición tiene un pH en el intervalo de 6,5 a 8,5. En un caso, la composición tiene un contenido de oxígeno inferior o igual a 5 μ M.

En un caso, la composición comprende además uno o más productos de oxidación seleccionados de polisulfuro, sulfito, sulfato y tiosulfato. Los productos de oxidación pueden ser sulfato en el intervalo del (0%-1,0%), o sulfito en el intervalo del (0%-1,0%), o polisulfuro en el intervalo del (0%-1%) o tiosulfato en el intervalo del (0%-1,0%).

20 El periodo de almacenamiento puede ser de aproximadamente 3 meses en un intervalo de (23°-27°) o 6 meses en un intervalo de (23°-27°). En un caso, la composición tiene una osmolaridad en el intervalo de 250-330 mOsmol/l. Puede ser isotónica o casi isotónica.

25 En determinados casos, una composición es una composición farmacéutica acuosa estable estéril que comprende una solución de agua desoxigenada y nonahidrato de sulfuro de sodio, en la que el nonahidrato de sulfuro de sodio produce Na_2S , H_2S y HS^- , en la que la concentración de H_2S se encuentra en el intervalo de 1,0 mg/ml a 4,0 mg/ml; en la que la solución se ajusta a un pH en el intervalo de 7,5 a 8,5 añadiendo HCl a la solución; en la que la solución tiene una osmolaridad en el intervalo de 250-330 mOsmol/l; en la que la solución comprende además productos de oxidación de sulfuro seleccionados del grupo que consiste en polisulfuro, sulfito, sulfato y tiosulfato; en la que los productos de oxidación comprenden sulfato en el intervalo del (0%-1,0%), sulfito en el intervalo del (0%-1,0%), polisulfuro en el intervalo del (0%-1%) o tiosulfato en el intervalo del (0%-1,0%); en la que la solución es isotónica o casi isotónica; y, en la que la solución es estable durante al menos cuatro meses. En casos particulares, la composición tiene un contenido de oxígeno en el intervalo de 0 μ M a 5 μ M, de 0 μ M a 3 μ M, de 0,01 μ M a 1 μ M, o de 0,001 μ M a 1 μ M. En determinados casos, la composición comprende además un compuesto de halógeno, tal como, por ejemplo, un yoduro o un bromuro. La composición para su uso de la invención comprende yoduro de sodio. Dicha composición puede comprender además glutatión o un goitrógeno u otro agente que impida o inhiba la producción, actividad o captación de la hormona tiroidea.

40 En determinados casos, la composición es una composición farmacéutica estéril y estable que comprende: una solución de agua desoxigenada y Na_2S , en la que el Na_2S produce HS^- , en la que la solución tiene un pH en el intervalo de 7,8 a 8,2; en la que la solución tiene una osmolaridad en el intervalo de 250-330 mOsmol/l; en la que la solución comprende además productos de oxidación de sulfuro seleccionados del grupo que consiste en polisulfuro, sulfito, sulfato y tiosulfato; en la que los productos de oxidación comprenden sulfato en el intervalo del (0%-1,0%), sulfito en el intervalo del (0%-1,0%), polisulfuro en el intervalo del (0%-1%) o tiosulfato en el intervalo del (0%-1,0%); en la que la solución es estable durante al menos cuatro meses; y, en la que la solución es isotónica o casi isotónica. En determinados casos, la composición comprende además un compuesto de halógeno, tal como, por ejemplo, un yoduro o un bromuro, tal como yoduro de sodio. Dicha composición puede comprender además glutatión (u otro compuesto que inhibe o impide la producción o actividad de la hormona tiroidea o un goitrógeno).

50 En determinados casos, la composición es una composición farmacéutica líquida, estable y estéril preparada mediante las etapas, en cualquier orden adecuado, que comprende: preparar una solución de Na_2S enjuagando cristales de $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ con agua desoxigenada, destilada y desionizada; borbotear N_2 , una mezcla de N_2/CO_2 o una mezcla de $\text{N}_2/\text{H}_2\text{S}$ a través de la solución generando el Na_2S que produce HS^- y, ajustar el pH de la solución a un pH en el intervalo de 7,5 a 8,5 añadiendo HCl a la solución; en la que dicha solución tiene una osmolaridad en el intervalo de 250-330 mOsmol/l; en la que dicha solución comprende además productos de oxidación de sulfuro seleccionados del grupo que consiste en polisulfuro, sulfito, sulfato y tiosulfato; en la que los productos de oxidación comprenden sulfato en el intervalo de (0%-1,0%), sulfito en el intervalo de (0%-1,0%), polisulfuro en el intervalo de (0%-1%) o tiosulfato en el intervalo de (0%-1,0%); y, en la que dicha composición es isotónica o casi isotónica. En determinados casos, la composición comprende además un compuesto de halógeno, tal como, por ejemplo, un yoduro o un bromuro. Dicha composición puede comprender además glutatión o un goitrógeno u otro agente que impida o inhiba la producción, actividad o captación de la hormona tiroidea.

65 En diversos casos de las composiciones anteriores que comprenden un calcogenuro, la concentración de HS^- se encuentra en el intervalo de 1 mM a 250 mM, 10 mM a 200 mM o 95 mM a 150 mM. En un caso de las composiciones anteriores que comprenden un calcogenuro, la concentración de HS^- se encuentra en el intervalo de 1 mM a 250 mM, 10 mM a 200 mM o 95 mM a 150 mM. En un caso de las composiciones anteriores que

comprenden un calcogenuro, la concentración de HS^- se encuentra en el intervalo de 1 mM a 250 mM, 10 mM a 200 mM o 95 mM a 150 mM.

La divulgación incluye además kits que comprenden una composición o composiciones de la divulgación. En determinados casos, dichos kits comprenden uno o más recipientes para almacenar la o las composiciones de la divulgación. En un caso, una composición se almacena en el recipiente en atmósfera de un gas inerte o noble, y el recipiente es un recipiente sellado y tiene un recipiente protector frente a la luz impermeable al oxígeno (por ejemplo, un vial de color ámbar). En determinados casos, un kit comprende una composición que comprende un compuesto de halógeno, por ejemplo, una forma reducida de yodo, tal como yoduro, y una composición que comprende un agente activo usado para tratar insuficiencia cardíaca crónica.

En determinados casos, una composición se envasa en un recipiente impermeable. "Recipiente impermeable" se refiere a recipientes que proporcionan una barrera al paso de moléculas de gas. Los recipientes impermeables son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, "bolsas i.v." o jeringas que comprenden un material de construcción impermeable a los gases, o un vial de vidrio sellado. En casos particulares, la composición puede envasarse en un recipiente impermeable que contiene una atmósfera inerte, un gas inerte o un gas noble. El gas noble se refiere a helio (He), neón (Ne), argón (Ar), criptón (Kr), xenón (Xe) y radón (Rn). Gas inerte se refiere a nitrógeno (N_2). El término "atmósfera inerte" se refiere a una atmósfera de nitrógeno o argón en un recipiente. En casos particulares, el recipiente comprende un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno. Un "entorno de oxígeno reducido" es un entorno que tiene una concentración de oxígeno inferior a 100 partes por millón. La composición puede envasarse en un vial o recipiente protector frente a la luz, por ejemplo, viales de color ámbar. En un caso, la composición se sella y almacena en una ampolla de vidrio.

En algunos casos, las composiciones de la divulgación comprenden uno o más excipientes incluidos para evitar la oxidación del compuesto de halógeno y/o calcogenuro durante el almacenamiento, encontrándose el almacenamiento en el intervalo de uno a doce meses o más. En algunos casos, el almacenamiento se encuentra en el intervalo de uno a seis meses. En algunos casos, el almacenamiento se encuentra en el intervalo de tres a seis meses. En algunos casos, el almacenamiento se encuentra en el intervalo de cuatro a cinco meses. Los casos de la divulgación pueden usar un único excipiente o una combinación de excipientes. Existen muchos excipientes adecuados. Los ejemplos incluyen quelantes, agentes modificadores del pH, agentes reductores, antioxidantes, agentes de trampa de espín y conservantes.

En un caso, las composiciones de la divulgación pueden contener opcionalmente quelantes o agentes quelantes. Los agentes quelantes que producen complejos metálicos solubles también se denominan agentes secuestrantes. Un agente quelante tiene normalmente al menos dos grupos funcionales que donan un par de electrones al metal, tal como $-\text{O}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{COO}^-$. Los ejemplos de quelantes de origen natural incluyen hidratos de carbono, incluidos polisacáridos, ácidos orgánicos con más de un grupo de coordinación, lípidos, esteroides, aminoácidos y compuestos relacionados, péptidos, fosfatos, nucleótidos, tetrapirroles, ferrioxaminas, ionóforos, tales como gramicidina, monensina, valinomicina y fenólicos. Los ejemplos de quelantes sintéticos incluyen, pero sin limitación, ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), sal pentasódica del ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA5), CaDTPAH, dimercaprol (BAL), deferoxamina, desferal, ácido 2,2'-bipiridil dimercaptopropanol-etilendiaminotetraacético, ácido etilendioxidietilendinitrilotetraacético (EDTA), ácido CaNa_2 -etilendiaminotetraacético, ácido etilen-glicol-bis-(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), ionóforos, ácido nitrilotriacético (NTA), orto-fenantrolina, ácido salicílico, succímero (ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico, (DMSA), trietanolamina (TEA), sal trisódica del ácido N-(2-hidroxietil)etilendiamina-N,N',N'-triácético (HEDTA), ácido nitrilotriacético (NTA). En un caso, el quelante sintético es DTPA. En determinados casos, la concentración de DTPA es aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0, 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 mM o M o cualquier intervalo derivable de los mismos. En un caso, el DTPA se encuentra en el intervalo de 0,1 mM a 50 mM. En un caso, el quelante sintético consiste en DTPA5. En determinados casos, la concentración de DTPA5 se encuentra en el intervalo del (0,0001%-0,1%) (p/v). En otro caso, DTPA5 se encuentra en el intervalo del (0%-1,0%) (p/v). En un caso, DTPA5 se encuentra en el intervalo del (0% a 0,01%) (p/v). En un caso, el quelante sintético es CaDTPA. En determinados casos, la concentración de CaDTPA se encuentra en el intervalo de (0,0001%-0,1%) (p/v). En un caso, CaDTPA se encuentra en el intervalo del (0% a 0,01%) (p/v). En otro caso, CaDTPA se encuentra en el intervalo del (0%-1,0%) (p/v). En un caso, el quelante sintético es deferoxamina. En determinados casos, la concentración de deferoxamina es aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0, 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 mM o M, o cualquier intervalo derivable de los mismos. En un caso, la deferoxamina se encuentra en el intervalo de 0,1 mM a 10 mM. En un caso, el quelante sintético es EDTA. En determinados casos, la concentración de EDTA es aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0, 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 mM o M, o cualquier intervalo derivable de los mismos. En un determinado caso, el EDTA se encuentra en el intervalo del 0%-1% (p/v). En otro caso, el EDTA se encuentra en el intervalo del 0,0001%-0,1% (p/v). En otro caso, el EDTA se encuentra en el intervalo del 0%-1,0% (p/v). En un caso, el EDTA se encuentra en el intervalo del 0% al 0,01% (p/v).

Las composiciones de la divulgación pueden comprender además uno o más agentes modificadores del pH. Los agentes modificadores del pH incluyen, pero sin limitación, sales inorgánicas, tales como carbonato de zinc, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, acetato de calcio, hidróxido de calcio, lactato de calcio, maleato de calcio, oleato de calcio, oxalato de calcio, fosfato de calcio, acetato de magnesio, hidrogenofosfato de magnesio, fosfato de magnesio, lactato de magnesio, maleato de magnesio, oleato de magnesio, oxalato de magnesio, cloruro de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, ácido tioglicólico, acetato de zinc, hidrogenofosfato de zinc, fosfato de zinc, lactato de zinc, maleato de zinc, oleato de zinc, oxalato de zinc y combinaciones de los mismos. Otros agentes modificadores del pH incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido fumárico, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, dióxido de carbono, ácido carbónico, N-metil-D-glucamina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, trometamina, ácido orótico y ácido clorhídrico. En un caso, el agente modificador del pH es hidróxido de sodio.

Un agente modificador del pH puede servir como agente tampón cuando se añade a una solución ya ácida o básica, que después modifica y mantiene a un nuevo pH (véase: The United States Pharmacopeia-National Formulary 29ª Edición, (2006) Rockville, Md.; Stahl, P. Wermuth, C. ed. Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use. Wiley (2002)).

En determinados casos, las composiciones de la divulgación incluyen uno o más excipientes que son agentes reductores, tales como, por ejemplo, glutatión (véase: la patente de Estados Unidos 6.586.404), clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TSEP), l-cisteína, cisteína o metionina. En un caso, el agente reductor es glutatión (véase: Vincent et al., Endocrine Reviews (2004) 25:612-628), ditioneitol (DTT) (Weir et al., Respir y Physiol Biol; (2002) 132:121-30) o ditioneitol (DTE). En determinados casos, la concentración de glutatión es aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0, 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 mM o M o más o cualquier intervalo derivable de los mismos. En determinados casos, la concentración de ditioneitol (DTT), que está presente a aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0, 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 mM o 1M o cualquier intervalo derivable de los mismos. En determinados casos, el agente reductor es ditioneitol (DTE), es aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0, 0,001, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0 mM o M o cualquier intervalo derivable de los mismos.

Las composiciones de la divulgación pueden comprender opcionalmente un secuestrante de radicales libres o antioxidante. Los ejemplos de secuestrantes de radicales libres o antioxidantes incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico (vitamina C), acetato de D-alfa-tocoferol, DL-alfa-tocoferol (vitamina E), melatonina, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, metabisulfito de sodio, Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-carboxílico), clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP), melatonina, ditionito, piro-sulfito, cisteína, disulfito de potasio, tioglicolato de sodio, tioetilenglicol, ácido L-treoscobico, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, lecitina, palmitato de ascorbilo, hidroxianidalo butilado, ácido ascórbico, hidroxianisol butilado, hidroxiquinona butilhidroxianisol butilado, hidroxicomarina, hidroxitolueno butilado, cefalmo, galato de etilo, galato de propilo, galato de octilo, galato de laurilo, propilhidroxibenzoato, trihidroxibutirofenona, dimetilfenol, lecitina, etanolamina, meglumina y combinaciones de los mismos (véase el documento US 2005/0106214). En un caso, el agente antioxidante es un agente de trampa de espín. Los ejemplos de agentes de trampa de espín incluyen, pero sin limitación, N-t-butil-fenilnitrona (PBN) (véase: Kotake, Y., Antioxid Redox Signal (1999) 481), 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO) (Gariboldi, M. B., et al. (2000), Free Radic. Biol. Med. 29:633; Miura, Y., et al. J. Radiat. Res. (Tokio) (2000) 41:103; Mota-Filipe, H., et al. (1999), Shock 12:255R: 22-41; S: 39-26 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-oxilo (TEMPO) (véase: Lapchak, et al., Stroke (2001) 32:147-53); N-óxido de [(terc-butilimino)metil]benceno-1,3-disulfonato de disodio (NXY-059) (véase: Lapchak et al., CNS Drug Rev (2003) 9:253-62). En algunos casos, el agente de trampa de espín es TEMPO, que está presente en el intervalo de 0 mg/kg-1.000 mg/kg. En algunos casos, el agente de trampa de espín es TEMPO y está presente en el intervalo de 100 mg/kg-1.000 mg/kg. En otro caso, el agente de trampa de espín es TEMPO y está presente en el intervalo de 0 mg/kg-100 mg/kg.

La composición de la divulgación puede comprender opcionalmente un conservante. Tal como se usa en el presente documento, el término "conservante" se pretende que signifique un compuesto que se usa para prevenir el crecimiento de microorganismos. Tales compuestos a modo de ejemplo y sin limitación, incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado (BHA), bromuro de cetrímonio, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, clorocresol, cresol, metilparabeno sódico, fenol, fenoxietanol, alcohol fenilético, acetato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio, timerosal, metacresol, cloruro de miristilgamma-picolinio, benzoato potásico, sorbato potásico, benzoato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, tioglicerol, timerosal, timol y metil-, etil-, propil- o butil-parabenos y otros conocidos por los expertos en la técnica. Tales conservantes se usan en composiciones estables a concentraciones típicas según prácticas farmacéuticas aceptables, tales como las descritas, (véase: The United States Pharmacopeia-National Formulary 29ª Edición, (2006) Rockville, Md.; Remington's Pharmaceutical Sciences (2005) 21ª Edición, Troy, DB, Ed. Lippincott, Williams y Wilkins). En un determinado caso, el conservante es alcohol bencílico y está presente en el intervalo del 0%-1,0% (p/v). En un caso, el conservante es alcohol bencílico y está presente en el intervalo del 0%-0,5% (p/v). En un caso, el conservante es fenol en el intervalo del 0%-0,5% (p/v). En un determinado caso, el

conservante es metilparabeno en el intervalo del (0,0%-0,25% (p/v). En un determinado caso, el conservante es etilparabeno en el intervalo del 0%-0,25% (p/v). En un determinado caso, el conservante es propilparabeno en el intervalo del 0%-0,25% (p/v). En un determinado caso, el conservante es butilparabeno, en el intervalo del 0%-0,4% (p/v). En un determinado caso, el conservante es cloruro de benzalconio en el intervalo del 0%-0,02% (p/v)

En casos particulares, cualquiera de las composiciones de la divulgación puede comprender tanto una forma reducida de un compuesto de halógeno como una forma reducida de un calcogenuro. Además, una composición puede comprender dos o más compuestos de halógeno y/o dos o más calcogenuros.

La divulgación también incluye formas de dosificación unitaria de composiciones de la divulgación. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende o consiste en una cantidad eficaz de un compuesto de halógeno para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento, en un sujeto que lo necesite. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende o consiste en una cantidad eficaz de un calcogenuro para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento, en un sujeto que lo necesite. En determinados casos, una forma de dosificación unitaria comprende además glutatión en una cantidad eficaz para mantener el calcogenuro y/o compuesto de halógeno en una forma reducida en cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento. En casos particulares, la forma de dosificación unitaria se formula para administración intravenosa, administración por infusión o administración oral. En determinados casos, tal como se utiliza en el presente documento, el término "prevención" incluye inhibir o impedir la aparición o progresión de una enfermedad o lesión, o reducir la cantidad de lesión o daño provocado por una enfermedad o lesión.

En casos particulares, una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de halógeno, tal como un yoduro o NaI, comprende o consiste en de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, o aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, o aproximadamente 15 mg. En casos relacionados, la forma de dosificación unitaria comprende una cantidad inferior o igual a 150 mg, inferior o igual a 125 mg, inferior o igual a 100 mg, inferior o igual a 75 mg, inferior o igual a 50 mg, inferior o igual a 25 mg, o inferior o igual a 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 150 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 75 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende una cantidad inferior o igual a 1000 mg, inferior o igual a 800 mg, inferior o igual a 700 mg, inferior o igual a 500 mg, inferior o igual a 250 mg, inferior o igual a 200 mg, o inferior o igual a 150 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 700 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 350 mg y aproximadamente 450 mg o entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 700 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1000 mg del compuesto de halógeno.

En algunos casos, incluidos, por ejemplo, casos en los que la forma de dosificación unitaria se formula como un líquido, por ejemplo, para administración intravenosa o administración por infusión, la concentración de compuesto de halógeno o sal o precursor del mismo presente en una forma de dosificación unitaria de la divulgación es de aproximadamente 0,0001 mM a aproximadamente 100 M, de aproximadamente 0,0005 mM a aproximadamente 50 M, de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,001 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,005 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 10 M, de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 1 mM a

aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 5 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 2 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 0,25 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 1 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 0,5 M, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 0,25 M, o aproximadamente 10 mM, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 100 mM, o aproximadamente 200 mM. La forma de dosificación unitaria puede comprender además uno o más diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En determinado caso, la forma de dosificación unitaria comprende yodo, por ejemplo, Nal, y la cantidad eficaz es superior o igual a aproximadamente 150 µg, superior o igual a aproximadamente 300 µg, superior o igual a aproximadamente 500 µg, superior o igual a aproximadamente 1 mg, superior o igual a aproximadamente 2 mg, superior o igual a aproximadamente 5 mg, superior o igual a aproximadamente 10 mg, superior o igual a aproximadamente 15 mg, o superior o igual a aproximadamente 20 mg. En determinados casos, la cantidad eficaz es de 150 µg a 1000 mg, de 300 µg a 1000 mg, de 500 µg a 1000 mg, de 1 mg a 1000 mg, de 2 mg a 1000 mg, de 5 mg a 1000 mg, de 10 mg a 1000 mg, de 150 µg a 100 mg, de 300 µg a 100 mg, de 500 µg a 100 mg, de 1 mg a 100 mg, de 2 mg a 100 mg, de 5 mg a 100 mg o de 10 mg a 100 mg. En determinados casos, la cantidad eficaz es de 150 µg a 50 mg, de 300 µg a 20 mg, de 500 µg a 10 mg, de 1 mg a 20 mg, de 1 mg a 10 mg, o aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, o aproximadamente 20 mg. En otros casos, la cantidad eficaz se encuentra entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 150 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 125 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 75 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg o entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad eficaz es aproximadamente 150 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 mg o aproximadamente 10 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad eficaz comprende una cantidad inferior o igual a 1000 mg, inferior o igual a 800 mg, inferior o igual a 700 mg, inferior o igual a 500 mg, inferior o igual a 250 mg, inferior o igual a 200 mg, o inferior o igual a 150 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad eficaz se encuentra entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg (incluido cualquier subintervalo de este intervalo), entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 800 mg, entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 700 mg, entre aproximadamente 250 mg y aproximadamente 600 mg, entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 350 mg y aproximadamente 450 mg o entre aproximadamente 300 mg y aproximadamente 700 mg del compuesto de halógeno. En determinados casos, la cantidad eficaz es aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1000 mg del compuesto de halógeno. En casos particulares, la cantidad eficaz es la cantidad por día.

En determinados casos, una forma de dosificación unitaria comprende, o consiste en, una cantidad eficaz de un calcogenuro para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, en un sujeto que lo necesite. En casos particulares, una forma de dosificación unitaria de un calcogenuro comprende de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 150 mg.

En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende o consiste en una cantidad eficaz tanto de un compuesto de halógeno como de un calcogenuro, en la que el compuesto de halógeno y el calcogenuro están presentes en la forma de dosificación unitaria en una cantidad útil para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, en un sujeto que lo necesite. Se entiende que la cantidad eficaz de cada uno del compuesto de halógeno y calcogenuro puede ser diferente cuando se usan en combinación en comparación con cuando se usan individualmente.

En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende o consiste en una cantidad eficaz tanto de un compuesto de halógeno como de un agente activo usado para tratar la insuficiencia cardíaca crónica, en la que el compuesto de halógeno y el agente activo están presentes en la forma de dosificación unitaria en una cantidad útil para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, tal como insuficiencia cardíaca crónica, en un sujeto que lo necesite. Se entiende que la cantidad eficaz de cada uno del compuesto de halógeno y calcogenuro puede ser diferente cuando se usan en combinación en comparación con cuando se usan individualmente.

En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende o consiste en una cantidad eficaz de una composición que comprende tanto un calcogenuro como glutatión, una composición que comprende tanto un compuesto de halógeno como glutatión, o una composición que comprende todos de un compuesto de halógeno, un calcogenuro y glutatión, en la que el compuesto de halógeno (si está presente) y el calcogenuro (si está presente) están presentes en la composición en una cantidad útil para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, en un sujeto que lo necesite. El glutatión puede estar presente en una cantidad suficiente para inhibir la oxidación del calcogenuro y/o compuesto de halógeno. Se entiende que la cantidad eficaz de cada uno del compuesto de halógeno y calcogenuro puede ser diferente cuando se usan en combinación en comparación con cuando se usan individualmente. En determinados casos, la composición comprende glutatión de aproximadamente 15 mM a aproximadamente 500 mM o glutatión de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM.

En determinados casos, una composición de la invención puede formularse en una forma de dosificación adecuada para administración oral o parenteral. Además, en casos particulares, una composición de la invención puede estar en forma de una formulación de liberación inmediata o modificada. Por ejemplo, las formulaciones del compuesto de halógeno y/o calcogenuro se pueden usar para proporcionar liberación controlada, en la que la liberación del o de los compuestos se controla y se regula para permitir menos frecuencia de dosificación o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un agente activo dado.

En general, la cantidad del compuesto activo presente en una composición o forma de dosificación unitaria depende entre otras en el compuesto y formulación específicos, la edad y estado general del sujeto, y la lesión, afección o enfermedad que se está tratando o previniendo, la vía de administración y la frecuencia de dosificación.

La frecuencia de dosificación también depende de la lesión, afección o enfermedad que se está tratando o previniendo, la cantidad o la concentración del compuesto, la composición específica usada, la vía de administración y puede incorporar variaciones específica del sujeto que incluyen, pero sin limitación, edad, peso, sexo o estado de salud general. Por ejemplo, una composición de uso oral puede administrarse antes de la cirugía para prevenir la lesión por isquemia/reperfusión durante o después de la cirugía, en cuyo caso puede administrarse una o más veces antes de la cirugía, opcionalmente en una formulación de liberación inmediata o modificada o controlada. En otras situaciones, por ejemplo, una composición de uso oral o intravenoso puede administrarse después de una lesión o la aparición de una afección médica (por ejemplo, apoplejía o ataque cardíaco), en cuyo caso puede ser ventajoso usar una formulación de liberación inmediata para lograr un inicio relativamente rápido del tratamiento o la prevención de la lesión por isquemia/reperfusión en el sitio de la lesión o afección médica.

En determinados casos, una forma de dosificación unitaria adecuada para administración oral se encuentra en forma de una píldora, rociado (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), bolos, polvos, gránulos, formulaciones de liberación de polímero, pastas para aplicación a la lengua, comprimido, comprimido oblongo o una cápsula. Una píldora es una forma farmacéutica oral sólida, redonda, pequeña que estaba en uso antes de la llegada de comprimidos y cápsulas. En el uso coloquial, los comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos se denominan a menudo todavía colectivamente "píldoras". En determinados casos, las píldoras se preparan mezclando los ingredientes activos con un excipiente tal como jarabe de glucosa en un mortero y mano de mortero para formar una pasta, después se dividen en tamaños adecuados, y a menudo se recubren con azúcar para hacerlos más apetecibles.

Un comprimido es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una mezcla de sustancias activas y excipientes, normalmente en forma de polvo, o una forma prensada o compactada a partir de un polvo en una dosis sólida. Los excipientes pueden incluir diluyentes, aglutinantes o agentes de granulación, deslizantes (adyuvantes de flujo) y lubricantes para asegurar una formación eficaz de comprimidos; disgregantes para promover la disgregación del comprimido en el aparato digestivo; edulcorantes o sabores para potenciar el sabor; y pigmentos para hacer que los comprimidos sean visualmente atractivos, etc. A menudo se aplica un recubrimiento polimérico para hacer que el comprimido sea más suave y más fácil de tragar, para controlar la velocidad de liberación del principio activo, o para hacerlo más estable. Los tamaños de los comprimidos para tragar normalmente varían de unos pocos milímetros a aproximadamente un centímetro. Algunos comprimidos tienen forma de cápsulas, y se denominan "comprimidos oblongos".

Las cápsulas pueden ser en forma de cápsulas de cubierta dura, que se usan normalmente para ingredientes secos, en polvo o gránulos en miniatura, o cápsulas de cubierta blanda, que se usan principalmente para aceites y para ingredientes activos que se disuelven o se suspenden en aceite. En determinados casos, las cápsulas se preparan a partir de soluciones acuosas de agentes gelificantes tales como gelatina o polisacáridos vegetales. Se pueden añadir otros ingredientes a la solución de agente gelificante, tales como plastificantes tales como glicerina y/o sorbitol para disminuir la dureza de la cápsula, agentes colorantes, conservantes, disgregantes, lubricantes y tratamiento superficial.

Los niveles de dosificación de un compuesto de halógeno y/o calcogenuro presentes en una composición descrita en el presente documento pueden variarse para obtener una cantidad del compuesto de halógeno y/o calcogenuro

que sea eficaz para lograr el efecto terapéutico deseado para un sujeto particular, compuesto de halógeno, calcogenuro y modo de administración, sin ser tóxica para el sujeto.

En determinados casos, una forma de dosificación unitaria de una composición de la invención formulada para administración oral, por ejemplo, una píldora, un comprimido, un comprimido oblongo o una cápsula, comprende o consiste en de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg o aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 15 mg de un compuesto de halógeno, tal como un yoduro o NaI. La forma de dosificación unitaria puede comprender además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En casos particulares, una forma de dosificación unitaria de una composición de la invención formulada para administración oral, por ejemplo, una píldora, un comprimido, un comprimido oblongo o una cápsula, comprende o consiste en menos de 150 mg, menos de 140 mg, menos de 130 mg, menos de 120 mg, menos de 110 mg, menos de 100 mg, menos de 90 mg, menos de 80 mg, menos de 70 mg, menos de 60 mg, menos de 50 mg, menos de 40 mg, menos de 30 mg, menos de 20 mg, menos de 10 mg o menos de 5 mg de un compuesto de halógeno, tal como un yoduro o NaI. La forma de dosificación unitaria puede comprender además un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En determinados casos, una forma de dosificación unitaria puede comprender un calcogenuro, solo o en combinación con otro agente activo, tal como un compuesto de halógeno. En casos específicos, el calcogenuro, por ejemplo, sulfuro o seleniuro, está presente en la forma de dosificación unitaria en la cantidad de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 150 mg.

En casos particulares de formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral, la forma de dosificación unitaria comprende tanto un compuesto de halógeno como un calcogenuro. En determinados casos, tanto el compuesto de halógeno como el calcogenuro, por ejemplo, sulfuro o seleniuro, se encuentran en una forma reducida. En un caso, la forma de dosificación unitaria comprende una capa externa sólida que comprende el compuesto de halógeno, por ejemplo, yodo, que rodea o encapsula una región interna que comprende una solución líquida que comprende el calcogenuro. En casos particulares, la forma de dosificación unitaria comprende una capa externa sólida que encapsula una región líquida interna que comprende el compuesto de halógeno y el calcogenuro. En determinados casos, el calcogenuro encapsulado está protegido de la oxidación por la capa externa sólida. En determinados casos, los agentes activos se combinan a nivel molecular.

En casos particulares de formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral, la forma de dosificación unitaria comprende tanto glutatión como calcogenuro. En determinados casos, el calcogenuro, por ejemplo, sulfuro o seleniuro, se encuentra en una forma reducida. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende además un compuesto de halógeno. En determinados casos, los agentes se combinan a nivel molecular.

En casos particulares de formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral, la forma de dosificación unitaria comprende tanto glutatión como un compuesto de halógeno. En determinados casos, el compuesto de halógeno, por ejemplo, yodo, se encuentra en una forma reducida, por ejemplo, yoduro o yodato. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende además un compuesto de calcogenuro. En determinados casos, los agentes se combinan a nivel molecular.

En diversos casos, las composiciones y formas de dosificación unitarias de la invención pueden formularse de cualquier manera diferente adecuada para una vía de administración deseada. Normalmente, las formulaciones incluyen todas las composiciones fisiológicamente aceptables. Tales formulaciones pueden incluir un compuesto de halógeno, solo o en combinación con otro agente activo, tal como un calcogenuro, en combinación con cualquier vehículo, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable. Tales formulaciones pueden incluir un calcogenuro,

solo o en combinación con otro agente activo, tal como un compuesto de halógeno, en combinación con cualquier vehículo, diluyente o excipiente fisiológicamente aceptable. Los compuestos de halógeno y/o calcogenuros pueden formularse para su administración con cualquier medio biológicamente aceptable, incluidos, pero sin limitación agua, solución salina tamponada, poliol o mezclas de los mismos. "Medio biológicamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión y similares que pueden ser apropiados para la vía de administración deseada de la composición farmacéutica. Los medios adecuados biológicamente aceptables y sus formulaciones se describen, por ejemplo, en el Remington's Pharmaceutical Sciences más reciente (Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easton, PA, USA 1985).

Las formulaciones, y formas de dosificación unitarias de las mismas, pueden contener vehículos fisiológicamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y/o adyuvantes que facilitan el procesamiento del compuesto de halógeno y/u otro agente activo en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las formulaciones, y formas de dosificación unitarias de las mismas, también pueden incluir agentes que aumentan o afectan de otro modo a la biodisponibilidad del compuesto de halógeno y/u otro agente activo. Tal como se utiliza en el presente documento, "biodisponibilidad" se refiere al efecto, disponibilidad y persistencia del o de los agentes activos después de su administración a un sujeto.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser cualquier material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, incluidos, pero sin limitación, una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en portar o transportar los agonistas objeto a un órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto; malta; gelatina; talco; manteca de cacao, ceras, grasas animales y vegetales, parafinas, siliconas, bentonitas, ácido silícico, óxido de cinc; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y cualquier otra sustancia compatible empleada en formulaciones farmacéuticas.

Las formulaciones también pueden incluir agentes humectantes; emulsionantes y lubricantes tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio; agentes colorantes; agentes de desmoldeo; agentes de recubrimiento; agentes edulcorantes, aromatizantes y/o perfumantes; conservantes; y antioxidantes. Las formulaciones también pueden incorporar agentes tamponadores y/o sales para ayudar a la absorción o estabilizar el compuesto de halógeno y/o calcogenuro. También se pueden incorporar en la formulación otros aditivos, tales como agentes quelantes, inhibidores enzimáticos, y similares, que facilitarían la actividad biológica de la composición farmacéutica.

Las formulaciones pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. La cantidad de compuesto de halógeno que puede combinarse con un vehículo para producir una única forma de dosificación será generalmente la cantidad del compuesto de halógeno que produce un efecto terapéutico.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de un sólido (cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, polvos, grageas, gránulos); o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite; o como un elixir o jarabe; o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica); y/o como enjuagues bucales o lavados y similares; o como un bolo, electuario o pasta.

Las formulaciones sólidas pueden tener vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero sin limitación, citrato de sodio o fosfato dicálcico; almidones; lactosa; sacarosa; glucosa; manitol; y/o ácido silícico. Las formulaciones sólidas pueden incluir componentes adicionales que incluyen, pero sin limitación, aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución tales como parafina; aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. La formulación también puede incluir agentes tampón, particularmente cuando el compuesto de halógeno y/o calcogenuro se encuentra en forma de una cápsula, comprimido o píldora.

Las formulaciones sólidas también pueden incluir cargas para cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las formulaciones sólidas de las composiciones descritas en el presente documento, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden formularse o prepararse opcionalmente con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos. Las formas de dosificación sólidas también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del o de los agentes. Por lo tanto, las formulaciones sólidas podrían incluir cualquier material que pudiera proporcionar un perfil de liberación deseado del o de los agentes activos, incluidos, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables, u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Las formulaciones también pueden formularse incluyendo un agente de embebido. Los ejemplos de agentes de embebido que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, sustancias poliméricas y ceras. El compuesto de halógeno y/o calcogenuro también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formulaciones de dosificación líquidas para la administración oral del compuesto de halógeno y/o calcogenuro pueden incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto de halógeno y/o calcogenuro, las formulaciones de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, incluidos, pero sin limitación, agua u otros disolventes; agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol; aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo); glicerol; alcohol tetrahidrofúrico; polietilenglicoles; y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

La divulgación incluye además composiciones farmacéuticas líquidas estables formuladas para administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa o administración por infusión. En determinados casos, las composiciones farmacéuticas líquidas estables comprenden una forma reducida de un calcogenuro y/o una forma reducida de un compuesto de halógeno. En casos particulares, la composición comprende además glutatión. En otros casos, una composición farmacéutica líquida estable formulada para administración parenteral comprende un goitrógeno o un compuesto que inhibe o impide la síntesis, actividad o captación de la hormona tiroidea. En casos particulares, una composición farmacéutica líquida estable formulada para administración parenteral comprende un calcogenuro, por ejemplo, seleniuro, y glutatión. En casos particulares, una composición farmacéutica líquida estable formulada para administración parenteral comprende un compuesto de halógeno, por ejemplo, yoduro, y glutatión. En casos particulares, una composición farmacéutica líquida estable formulada para administración parenteral comprende seleniuro, yoduro y glutatión. El seleniuro, yoduro y glutatión pueden estar presentes en una concentración descrita en el presente documento, o en una cantidad suficiente o apropiada para suministrar una cantidad descrita en el presente documento a un sujeto. La concentración de cada agente activo en la composición puede determinarse fácilmente basándose en la cantidad deseada de cada agente activo que va a administrarse a un sujeto que lo necesite.

En casos particulares, una composición de la invención comprende un calcogenuro, un compuesto de halógeno y glutatión. En determinados casos, el calcogenuro es sulfuro o seleniuro (o una forma reducida del mismo), y el compuesto de halógeno es yoduro o yodato. En casos particulares, el calcogenuro es seleniuro. En casos particulares, el compuesto de halógeno es yoduro. Por lo tanto, en un caso, una composición de la divulgación comprende seleniuro, yoduro y glutatión. La composición puede ser una formulación para administración intravenosa o administración por infusión. La composición puede formularse como una composición estable para administración intravenosa o administración por infusión. En casos particulares, la composición comprende seleniuro a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, yoduro a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 1 M o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, y glutatión a una concentración de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 500 mM o de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM. En casos particulares, la composición está contenida dentro de un recipiente impermeable al oxígeno, y puede estar en atmósfera de gas nitrógeno o argón. En casos particulares, la cantidad de composición presente en el recipiente es una cantidad de dosificación unitaria que comprende o consiste en una cantidad de dosificación adecuada para la administración a un sujeto que lo necesite.

Las formulaciones de compuesto de halógeno y/o calcogenuros para administración parenteral pueden comprender un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas farmacéuticamente aceptables, o polvos que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Las formulaciones parenterales pueden contener antioxidantes; tampones o solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del sujeto en cuestión; bacteriostáticos; agentes de suspensión; o espesantes.

Las formulaciones inyectables de depósito que comprenden un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro pueden prepararse formando matrices microencapsuladas del compuesto de halógeno y/o calcogenuros en polímeros biodegradables. Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen, pero sin limitación, polilactida-poliglicolida,

poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). La relación de agente activo con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado pueden afectar a la velocidad de liberación del agente activo. Las formulaciones inyectables de depósito también se pueden preparar atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones.

La divulgación incluye además kits que comprenden composiciones o formas de dosificación unitarias de la divulgación. En determinados casos, dichos kits comprenden uno o más recipientes para almacenar las composiciones de la divulgación. En un caso, la composición se almacena en el recipiente en atmósfera de un gas inerte o noble, y el recipiente es un recipiente sellado y tiene un recipiente protector frente a la luz impermeable al oxígeno (por ejemplo, un vial de color ámbar).

En casos particulares, una composición de la divulgación comprende un vehículo. En determinados casos, el compuesto de halógeno está asociado con el vehículo y, en otros casos, tanto el compuesto de halógeno como uno o más agentes activos adicionales presentes en la composición también están asociados con el vehículo. El compuesto de halógeno y uno o más agentes activos adicionales pueden estar asociados covalentemente o no covalentemente. En determinados casos, el vehículo es un vehículo biocompatible, que puede ser, por ejemplo, biodegradable o inerte. En determinados casos, el vehículo es un polipéptido, tal como, por ejemplo, una albúmina, por ejemplo, albúmina humana. Los ejemplos de otros vehículos que pueden usarse según la divulgación incluyen, pero sin limitación, plasma, suero, alfa-2-macroglobulina e inmunoglobulina.

Procedimientos de preparación de composiciones

Las composiciones que comprenden compuestos de halógeno, incluidas formas reducidas de compuestos de halógeno, tales como yoduro y bromuro, se pueden preparar por cualquier medio conocido y disponible. En determinados casos, un compuesto de halógeno se disuelve en agua o un tampón adecuado, tal como un tampón de NaCl.

Determinados compuestos de calcogenuro (por ejemplo, sulfuro de hidrógeno, seleniuro de hidrógeno), no son estables en presencia de oxígeno debido a su capacidad para reaccionar químicamente con el oxígeno, lo que da lugar a su oxidación y transformación química. Por consiguiente, el oxígeno puede retirarse de las soluciones usadas en estos procedimientos usando procedimientos conocidos en la técnica, incluidos, pero sin limitación, aplicación de presión negativa (desgasificación al vacío) a la solución, o poniendo en contacto la solución con un reactivo que provoca que el oxígeno se una o "se quelate", eliminándolo eficazmente de la solución. En general, los procedimientos de preparación de composiciones usadas según la divulgación pueden incluir limitar el contenido de oxígeno en cada aspecto de la fabricación y del almacenamiento.

El documento WO2008/043081 describe procedimientos para preparar composiciones líquidas estables que comprenden calcogenuros o sales de los mismos, incluidas las que comprenden formas reducidas de calcogenuros.

La solicitud provisional de Estados Unidos Nº 61/159.311 también describe procedimientos de preparación de una composición que comprende una forma reducida de un calcogenuro, por ejemplo, un calcogenuro que comprende selenio o azufre es el estado de valencia -2, por ejemplo, seleniuro o sulfuro.

En casos particulares de cualquiera de los procedimientos de producción de una composición estable descritos en el presente documento, la forma reducida del calcogenuro está en el estado de oxidación o de valencia menos 2. En determinados casos, la forma reducida del calcogenuro es H_2Se , Na_2Se , NaHSe o anión HSe^- .

En un caso, una composición que comprende una forma reducida de un calcogenuro se produce de la siguiente manera: mezclar un calcógeno, o un ácido de un calcógeno, y un agente reductor en un entorno de oxígeno reducido en condiciones y durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la oxidación de la mayor parte del agente reductor y la reducción de la mayor parte del calcógeno. En determinados casos, las condiciones incluyen una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. En casos particulares, el periodo de tiempo es de aproximadamente una hora, aproximadamente dos horas, aproximadamente tres horas o durante la noche, por ejemplo, aproximadamente 12 horas. En casos particulares, el periodo de tiempo finaliza o termina cuando la solución de mezcla aparece visiblemente clara o el burbujeo (debido a la generación de hidrógeno a partir del borohidruro que reacciona con agua) cesa o ya no se observa.

En casos particulares, el calcógeno es azufre o selenio, y la forma reducida de un calcogenuro comprende azufre o selenio en el estado de oxidación -2. En determinados casos, el ácido de un calcógeno es ácido selenoso o selenito de sodio o selenio elemental, y la forma reducida de un calcogenuro comprende azufre o selenio en el estado de oxidación -2.

En casos particulares, el agente reductor tiene un potencial de reducción (E°) inferior o igual a aproximadamente 0,4 V. En un caso, el agente reductor es borohidruro de sodio (NaBH_4). En determinados casos, la relación molar del agente reductor con respecto al calcógeno, o al ácido de un calcógeno, es de aproximadamente 5:1 a

aproximadamente 0,5:1, o de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1. En un caso, la relación molar del agente reductor con respecto al calcógeno, o al ácido de un calcógeno, es aproximadamente 2:1.

En casos particulares, el agente reductor es borohidruro de sodio, dicho calcógeno es azufre o selenio, y dicho ácido de un calcógeno es ácido selenoso. En un caso particular, el agente reductor es borohidruro de sodio, el calcógeno es selenio, y la relación molar de borohidruro de sodio con respecto a selenio es aproximadamente 2:1. En casos particulares, el selenio está presente en una cantidad de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 M, o de aproximadamente 1 mM a 1 M (79 mg/l a 79 g/l). En casos particulares, el borohidruro de sodio está presente en una solución 1 M en agua.

En determinado caso, el procedimiento se realiza en un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno. En determinados casos, el procedimiento se realiza en atmósfera de un gas inerte o noble. En determinados casos, el procedimiento se realiza en atmósfera de nitrógeno. Por ejemplo, el nitrógeno puede perfundirse en dicho entorno de oxígeno reducido. En determinados casos, el nitrógeno se perfunde a una velocidad de aproximadamente 100 cc/min. En casos particulares, el entorno de oxígeno reducido es un recipiente que tiene un entorno desprovisto de oxígeno. En casos particulares, el recipiente es una jeringa, bolsa i.v., tubo o un vial. En determinados casos, el recipiente comprende un puerto de entrada que se puede cerrar o un puerto que se puede volver a sellar. En un caso, el recipiente es un tubo sellable que comprende un tapón perforable de caucho, por ejemplo, un tubo de Hungate.

En casos particulares de este procedimiento, la perfusión de nitrógeno dentro y fuera del recipiente, por ejemplo, el tubo, se produce a través de dos agujas que pasan a través del tapón perforable del recipiente, en el que una de las dos agujas se usa como el orificio para introducir nitrógeno en el tubo, y en el que la segunda de las dos agujas se usa para extraer nitrógeno del tubo.

En casos particulares, el procedimiento incluye además el calentamiento de la mezcla después de dicho periodo de tiempo. En casos particulares, el calentamiento continúa hasta que cesa cualquier burbujeo observado. Los procedimientos también pueden incluir enfriar la mezcla después del calentamiento. El enfriamiento se puede realizar, por ejemplo, disponiendo la mezcla en hielo. En determinados casos, se continúa enfriando hasta que precipita borato de sodio de la solución de mezcla.

Estos procedimientos también pueden comprender además centrifugar la solución de mezcla para separar un sobrenadante del borato de sodio precipitado, y retirar dicho sobrenadante, en la que el sobrenadante comprende dicha composición estable que comprende dicho calcogenuro reducido.

En casos particulares, los procedimientos comprenden acidificar la mezcla con un ácido, en la que dicho ácido es reductor y no volátil, y borbotea gas seleniuro de hidrógeno o gas sulfuro de hidrógeno a través de una solución, en la que la solución tiene un pH superior a 3,9. Sin desear vincularse a ninguna teoría particular, se cree que si se añade un ácido no volátil (por ejemplo, ácido fosforoso) a una solución de calcogenuro reducido que puede tener compuestos no volátiles no deseados en la solución, reducirá el pH a un valor inferior al pK para el calcogenuro, produciendo así una forma gaseosa (por ejemplo, H_2S o H_2Se). La forma gaseosa puede retirarse por soplado de la solución haciendo pasar nitrógeno a través de la mezcla y llevarse a una segunda solución que tiene un pH superior al pK, lo que convierte al calcogenuro en una forma iónica que ya no es un gas (es decir, atrapamiento del calcogenuro).

En determinado caso, el ácido es ácido fosforoso y dicha solución es solución salina tamponada con fosfato (PBS). Esto permite que el seleniuro de hidrógeno o el gas sulfuro de hidrógeno queden atrapados en un recipiente.

En otros casos, la divulgación incluye otro procedimiento para producir una composición que comprende una forma reducida de un calcogenuro, comprendiendo el procedimiento mezclar selenio elemental (Se) o azufre (S) e hidruro de sodio en una solución que comprende aceite mineral o tetrahidrofurano (THF), produciendo de este modo una composición estable que comprende hidroseleniuro de sodio o sulfuro de sodio. En determinados casos, el procedimiento también comprende añadir agua a la solución de mezcla, eliminando de este modo el hidruro de sodio. En casos particulares en los que la solución comprende aceite mineral, el procedimiento comprende además retirar la fase acuosa de la solución de mezcla, en la que el calcogenuro reducido está presente en la fase acuosa. En casos particulares en los que la solución comprende THF, el procedimiento comprende además eliminar dicho THF mediante la ebullición de dicha solución de mezcla a aproximadamente 70 °C.

En diversos casos, los procedimientos para preparar composiciones de la divulgación incluyen además ajustar el pH de la composición. En determinados casos, el pH se ajusta mediante la adición de uno o más de cloruro de hidrógeno, dióxido de carbono, nitrógeno o sulfuro de hidrógeno. En otro caso, el pH se ajusta disolviendo nitrógeno, dióxido de carbono, seleniuro de hidrógeno o sulfuro de hidrógeno en la composición o cualquier combinación de los mismos.

En determinados casos, una vez producida, en varios casos, una composición se almacena en un recipiente impermeable, por ejemplo, un recipiente impermeable al oxígeno. Esto es particularmente deseable para prevenir

la oxidación de la forma reducida del compuesto de halógeno o el calcogenuro. Los recipientes impermeables son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero sin limitación, "bolsas i.v." que comprenden un material de construcción impermeable a los gases, o un vial de vidrio sellado. En casos particulares, el recipiente impermeable comprende un material impermeable al oxígeno que tiene un coeficiente de transmisión de oxígeno inferior a 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\cdot\text{s}\cdot\text{Pa})$], en el que STP = temperatura y presión estándar (25 grados centígrados y presión 1 atmósfera); Pa = pascuales, y s = segundo. Por ejemplo, las paredes del recipiente pueden comprender una capa de un polímero impermeable al oxígeno. Los polímeros impermeables al oxígeno de ejemplo incluyen, pero sin limitación: caucho de silicio, caucho natural, polietileno de baja densidad (LDPE), poliestireno (PS), polietileno (PE), policarbonato (PC), poli(acetato de vinilo) (PVAc), poli(tereftalato de etileno) amorfo (APET), poli(cloruro de vinilo) (PVC), nailon 6 (Ny6), poli(fluoruro de vinilo) (PVF), poli(cloruro de vinilideno) (PVdC), poli(acetonitrilo) (PAN), alcohol etilvinílico (EVOH) y poli(alcohol vinílico) (PVA) En determinados casos, el coeficiente de transmisión de oxígeno de dicho polímero es inferior a 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\cdot\text{s}\cdot\text{Pa})$]. En casos particulares, las paredes del recipiente comprenden múltiples capas de uno o más polímeros impermeables al oxígeno.

En casos adicionales, el recipiente comprende uno o más puertos de entrada que se pueden volver a sellar o cerrar. En determinados casos, el recipiente comprende dos o más puertos de entrada que se pueden volver a sellar o cerrar. Tal como se ha indicado, en casos específicos, el recipiente es una botella, una bolsa, un tubo, un vial o una jeringa. En determinados casos, el recipiente es una bolsa intravenosa o una jeringa. En casos particulares, el recipiente es un tubo sellable que comprende un tapón perforable de caucho, por ejemplo, un tubo de Hungate.

En casos relacionados, el dispositivo comprende además un medio de suministro acoplado al recipiente a través de un puerto de entrada que se puede volver a sellar o cerrar. En casos particulares, el medio de suministro está configurado para suministrar por vía intravenosa una solución desde el recipiente a un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, el medio de suministro puede ser una aguja o una cánula. En determinados casos, el medio de suministro comprende un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno o está presente en un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno.

En casos particulares de dispositivos de almacenamiento o suministro de la divulgación, el compuesto es un compuesto de halógeno o un calcogenuro. En determinados casos, el compuesto es una forma reducida de un compuesto de halógeno o un calcogenuro, por ejemplo, un yoduro, un bromuro, NaI, KI, HI, CaI, AgI, H_2Se , Na_2Se , NaHSe o anión HSe^- u otros descritos en el presente documento. En determinados casos, el dispositivo comprende una composición de la divulgación.

Para evitar la exposición al aire en el recipiente de almacenamiento hermético a gases, se puede introducir un gas inerte o noble, tal como nitrógeno o argón, en un recipiente que contiene una composición de la divulgación antes del cierre.

En otros casos relacionados, las composiciones se almacenan en un recipiente o vial resistente a la luz o protector de la luz, tal como un vial de color ámbar. La composición puede envasarse en un vial de vidrio. Puede llenarse a una ligera sobrepresión en una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, para prevenir/ralentizar la degradación oxidativa de la composición, y puede estar contenida en una forma tal que se impida la entrada de luz, previniendo de este modo la degradación fotoquímica de la composición. Esto se puede lograr usando un vial de color ámbar. Se conocen sistemas de recipientes adicionales que permiten almacenar una solución en un entorno desprovisto de oxígeno, ya que muchas soluciones intravenosas son sensibles al oxígeno. Por ejemplo, se puede usar un recipiente de vidrio que se purga de oxígeno durante el proceso de llenado y sellado. En otro caso, hay disponibles recipientes de plástico flexibles que pueden estar encerrados en una envoltura para el sellado frente al oxígeno. Básicamente, puede usarse cualquier recipiente que impida que el oxígeno interactúe con la composición estable (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.458.758). En un caso, el recipiente incluye uno o más secuestrantes de oxígeno. Por ejemplo, la composición secuestrante de oxígeno puede aplicarse como un recubrimiento o revestimiento sobre la superficie interior del medio de soporte o retención del producto para actuar como una barrera a la permeación de oxígeno (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.492.742).

En casos particulares, un recipiente o vial puede comprender una dosificación unitaria de una composición de la divulgación. En determinados casos, la forma de dosificación unitaria comprende o consiste en una cantidad eficaz de la composición para tratar o prevenir una enfermedad, afección o lesión, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, en un sujeto.

En casos particulares, la divulgación incluye un recipiente, tal como una bolsa de solución salina, que incluye una composición líquida premezclada de un compuesto de halógeno, por ejemplo, un yoduro o bromuro, en la que la cantidad de composición líquida premezclada constituye una dosificación útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, afección o lesión, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, en un sujeto que lo necesite, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En casos particulares, la composición líquida es estéril.

En casos particulares, la divulgación incluye un recipiente, tal como un vial, que incluye una composición seca de un compuesto de halógeno, por ejemplo, un yoduro o bromuro, en la que la cantidad de composición seca constituye una dosificación útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, afección o lesión, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, en un sujeto que lo necesite. La composición seca puede reconstituirse, por ejemplo, con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, antes de la administración a un sujeto que lo necesite.

En determinados casos, las composiciones que comprenden un compuesto de halógeno y un agente activo usado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica pueden prepararse mezclando una forma reducida de un compuesto de halógeno, por ejemplo, yoduro, y el agente activo usado para el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica. En determinados casos, también se mezclan uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Procedimientos de uso de compuestos de halógeno y otras composiciones

En determinados casos, una composición de la divulgación se usa para tratar o prevenir una lesión o una enfermedad en un material biológico, por ejemplo, un sujeto, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano. En casos particulares, una composición de la divulgación se usa para tratar a un sujeto (o material biológico) antes, durante o después de la exposición a una condición isquémica o hipóxica, o reperfusión. El material biológico puede tratarse *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*. En casos específicos, una composición de la invención se usa para tratar o prevenir lesiones provocadas por un ataque cardíaco o infarto resultante de un ataque cardíaco o apoplejía. En casos específicos, una composición de la invención se usa para tratar o prevenir la lesión provocada por un trasplante de célula, tejido u órgano. En el presente documento se describen una diversidad de enfermedades, lesiones y afecciones, todas las cuales pueden tratarse mediante una composición de la divulgación, por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de halógeno tal como yoduro, o una composición que comprende un calcogenuro tal como sulfuro o seleniuro. En casos particulares, la composición es una formulación estable formulada para mantener el compuesto de halógeno o calcogenuro en su estado reducido.

En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para tratar o prevenir una enfermedad o lesión en un material biológico que lo necesite, que comprende proporcionar al material biológico una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. En casos particulares, el compuesto de haluro o halógeno comprende yodo, por ejemplo, yoduro o yodato. En casos particulares, el calcogenuro comprende azufre o selenio, por ejemplo, sulfuro o seleniuro. En casos particulares, la composición también comprende glutatión u otro agente reductor.

En un caso, las composiciones de la divulgación se usan para tratar sujetos que han experimentado, padecen o son susceptibles a una enfermedad, lesión, traumatismo o tratamiento de cuidados críticos. Por lo tanto, la divulgación incluye un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad, lesión o traumatismo, incluida una lesión relacionada con el tratamiento de cuidados críticos, en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. En casos particulares, la lesión puede estar provocada por agresiones externas, tales como quemaduras, heridas, amputaciones, heridas de bala o traumatismo quirúrgico, cirugía abdominal, cirugía de próstata; agresiones internas, tales como choque séptico, apoplejía o paro cardíaco, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo, que da como resultado la reducción aguda en la circulación; o reducciones en la circulación debido a estrés no invasivo, tal como exposición al frío o radiación. A nivel celular, la lesión a menudo da como resultado la exposición de células, tejidos y/u órganos a hipoxia, dando como resultado de este modo la inducción de muerte celular programada, o "apoptosis". En casos particulares, la lesión resulta de la reperfusión de oxígeno en células, un tejido, un órgano o un mamífero después de un evento hipóxico o isquémico. En casos particulares, las composiciones y procedimientos de la divulgación, incluidos los relacionados con uno o ambos haluros y/o calcogenuros, se usan para tratar o prevenir la adhesión quirúrgica, por ejemplo, adhesiones quirúrgicas abdominales, pélvicas y cardíacas. En determinados casos, una adhesión es una banda de tejido cicatrizado que une dos partes de tejido u órganos entre sí. La adhesión puede desarrollarse cuando los mecanismos de reparación del cuerpo responden a alteraciones tisulares, por ejemplo, cirugía, infección, traumatismo o radiación. Aunque las adhesiones pueden ocurrir en cualquier lugar, las ubicaciones comunes están dentro del abdomen, la pelvis y el corazón. En determinados casos, las composiciones y procedimientos de la divulgación, incluidos los relacionados con uno de haluros y/o calcogenuros o ambos, se usan para tratar o prevenir la lesión asociada con el injerto de células madre, y/o para promover el injerto de células madre o reducir el rechazo de células madre, por ejemplo, de células madre alogénicas o autólogas introducidas en un sujeto.

En un caso, la divulgación contempla poner en contacto células, tejidos, órganos, miembros e incluso organismos completos, con una cantidad eficaz de una composición de la divulgación como una manera de protegerlos de un efecto perjudicial de lesión o enfermedad. La divulgación también contempla procedimientos para inducir la

regeneración de tejido y la cicatrización de heridas mediante la inhibición/prevenición/retraso de procesos biológicos que pueden dar como resultado una cicatrización de heridas y regeneración de tejido retardadas. En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para proteger un material biológico, o prevenir o inhibir lesiones a un material biológico que lo necesite, que comprenden proporcionar al material biológico una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. En este contexto, en escenarios en los que hay una herida sustancial en el miembro u organismo, poner en contacto la materia biológica con una composición de la divulgación ayuda en el proceso de cicatrización de heridas y regeneración de tejidos gestionando los procesos biológicos que inhiben la cicatrización y regeneración. Además de la cicatrización de heridas, los procedimientos de la invención pueden implementarse para prevenir o tratar traumatismos tales como paro cardíaco o apoplejía, o choque hemorrágico. La invención tiene importancia, por ejemplo, con respecto al riesgo de traumatismo de procedimientos quirúrgicos de emergencia, tales como toroacotomía, laparotomía y transacción esplénica o cirugía cardíaca, aneurisma, cirugía, cirugía cerebral y similares.

En determinados casos, los procedimientos de la divulgación pueden implementarse para mejorar la supervivencia o inhibir/prevenir una lesión isquémica o inhibir/prevenir una lesión por reperfusión, por ejemplo, resultante de un paro cardíaco o una apoplejía. Por consiguiente, en un caso, la divulgación incluye procedimientos para potenciar la supervivencia o reducir la lesión isquémica o de reperfusión proporcionando a un material biológico diagnosticado con, o en riesgo de, lesión isquémica o inhibir/prevenir una lesión de reperfusión, por ejemplo, resultante de paro cardíaco o apoplejía, con una composición de la invención, por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de halógeno, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales, tales como un calcogenuro. Esto puede ser, por ejemplo, en un sujeto que padece o está en riesgo de paro cardíaco o apoplejía, que comprende proporcionar una cantidad eficaz de una composición de la invención al sujeto antes, después o tanto antes como después del infarto de miocardio, paro cardíaco o apoplejía.

"Isquemia" se refiere a una restricción en el suministro de sangre a los tejidos, provocando una escasez de oxígeno y glucosa necesarios para el metabolismo celular. Puede estar provocado por problemas con los vasos sanguíneos, que dan lugar a daños en el tejido afectado. En determinados casos, es consecuencia de vasoconstricción, trombosis, infarto de miocardio, apoplejía o embolia. Tal como se utiliza en el presente documento, "lesión por reperfusión" se refiere a daño tisular que es consecuencia de que la sangre vuelve al tejido después de un periodo de isquemia o falta de oxígeno. Se cree que la ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre durante el periodo isquémico crea una condición en la que la restauración de la circulación da como resultado inflamación y daño oxidativo a través de la inducción de estrés oxidativo. En determinados casos, el procedimiento da como resultado un tamaño de infarto reducido en comparación con el tamaño en ausencia de tratamiento con la composición estable.

En determinados casos, los procedimientos de la divulgación incluyen el pretratamiento de un material biológico, por ejemplo, un sujeto, con una composición de la divulgación antes de una lesión isquémica, hipóxica o de reperfusión o un evento o una agresión patológica. Estos procedimientos pueden usarse cuando una lesión o enfermedad con el potencial de causar isquemia o hipoxia se programa o se elige con antelación, o se predice con antelación que probablemente suceda. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cirugía mayor en la que la pérdida de sangre puede ocurrir espontáneamente o como resultado de un procedimiento, derivación cardiopulmonar en la que la oxigenación de la sangre puede verse comprometida o en la que el suministro vascular de sangre puede reducirse (tal como en el escenario de una cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG)), o en el tratamiento de donantes de células, tejidos u órganos (o células, tejidos u órganos del donante) antes de la extracción de células, tejidos u órganos del donante para el transporte y trasplante a un receptor que necesite un trasplante de células, tejidos u órganos. En diversos casos, la célula, tejido u órgano donante es autóloga o heteróloga con respecto al receptor de injerto o trasplante. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, afecciones médicas en las que es inherente un riesgo de lesión o progresión de enfermedad (por ejemplo, en el contexto de angina inestable, después de angioplastia, aneurismas sangrantes, apoplejías hemorrágicas, después de traumatismos importantes o pérdida de sangre), o en las que el riesgo puede diagnosticarse usando un ensayo de diagnóstico médico.

En determinados casos, los compuestos, composiciones y procedimientos de la divulgación se usan para tratar, inhibir, reducir o prevenir cualquiera de las siguientes enfermedades o afecciones, o una lesión relacionada con o resultante de cualquiera de los siguientes tratamientos: trasplante (por ejemplo, trasplante de riñón, trasplante de riñón cadavérico, trasplante de hígado, trasplante de intestino, trasplante de pulmón o trasplante de colgajo); íleo (por ejemplo, insuficiencia de peristalsis e íleo postoperatorio); enfermedad de injerto contra huésped; lesión pulmonar inducida por radiación; lesión pulmonar inducida por respirador; cataratas (por ejemplo, catarata incipiente, catarata senil, catarata senil incipiente); virus Hanta pulmonar (HPV); virus del Ébola; infección por Salmonella; infección bacteriana; nacimiento isquémico (por ejemplo, encefalopatía isquémica hipóxica (HIE) o asfisia al nacer); enfermedad vascular periférica; isquemia permanente; infarto de miocardio por elevación del segmento ST (STEMI); pérdida auditiva (por ejemplo, pérdida auditiva por ruido alto o pérdida auditiva aguda); estado epiléptico (epilepsia), lesión por isquemia/reperfusión de la arteria mesentérica superior (por ejemplo, lesión por isquemia-reperfusión después de oclusión de la arteria mesentérica superior); anemia falciforme o crisis de

células falciformes; o nefropatía inducida por contraste. En determinados casos, cualquiera de estas enfermedades, trastornos o lesiones se trata con una composición que comprende un calcogenuro, o una composición que comprende un haluro. En casos particulares, la composición que comprende un calcogenuro comprende sulfuro o seleniuro, por ejemplo, en una forma reducida, incluidas cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento, tales como las que mantienen el sulfuro o seleniuro en una forma reducida.

En determinados casos, la invención comprende tratar o prevenir la lesión renal inducida por el agente de radiocontraste en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende un halógeno (por ejemplo, yoduro) o un calcogenuro (por ejemplo, sulfuro o seleniuro). La lesión renal inducida por agentes de radiocontraste (nefropatía inducida por contraste) representa un problema clínico significativo y se ha asociado con un aumento de la mortalidad del paciente y hospitalizaciones más largas. La administración del agente de radiocontraste, llevada a cabo junto con la obtención de imágenes de las arterias coronarias, las arterias periféricas o los riñones es una intervención médica común. Sin embargo, la administración de agente de radiocontraste da lugar a menudo a daño renal significativo en un subconjunto de pacientes con determinados factores de riesgo. Por ejemplo, los pacientes que son ancianos, tienen una enfermedad subyacente (por ejemplo, diabetes o aterosclerosis) y/o tienen un deterioro límite en su función renal están especialmente predispuestos a lesión renal. En un caso, el agente de radiocontraste se administra antes o durante la formación de imágenes de diagnóstico renal. En otro caso de ejemplo, el agente de radiocontraste se administra antes o durante la formación de imágenes de diagnóstico de vasos sanguíneos del corazón. En otro caso de ejemplo del procedimiento, el agente de radiocontraste es un agente de radiocontraste yodado. En otro caso de ejemplo del procedimiento, el sujeto (por ejemplo, paciente humano que necesita tratamiento del mismo) tiene un deterioro preexistente de la función renal antes de la administración del agente de radiocontraste. En otro caso de ejemplo del procedimiento, el ser humano tiene un nivel de creatinina inicial superior o igual a 120 $\mu\text{mol/l}$, una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min por 1,73 m² y/o un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min. En otro caso de ejemplo del procedimiento, el ser humano tiene una o más afecciones seleccionadas de diabetes mellitus de tipo 1 o 2, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, una bomba de globo intraarterial, anemia, una presión sanguínea sistólica de menos de 80 mmHg, una edad superior a 50 años, una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min por 1,73 m² y volumen intravascular reducido. En otro ejemplo del procedimiento, la lesión renal inducida por agente de radiocontraste es nefropatía inducida por agente de radiocontraste o disfunción renal aguda.

Por lo tanto, en determinados casos, la divulgación incluye un procedimiento para tratar, prevenir, reducir, inhibir (o reducir o inhibir una lesión asociada con) cualquiera de los trastornos o trastornos descritos en el presente documento en un material biológico (por ejemplo, un sujeto), que comprende proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en el presente documento al material biológico (por ejemplo, el sujeto).

En determinados casos, la divulgación incluye un procedimiento para tratar, prevenir, reducir, inhibir la insuficiencia cardíaca crónica en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar una cantidad eficaz de un compuesto o composición descrita en el presente documento al sujeto (por ejemplo, el sujeto). En casos particulares, se ha diagnosticado al sujeto que tiene o es susceptible a insuficiencia cardíaca crónica, por ejemplo, insuficiencia cardíaca sistólica. La CHF puede diagnosticarse basándose en el historial de los síntomas y un examen físico con confirmación por ecocardiografía. Además, los análisis de sangre, la electrocardiografía y la radiografía torácica pueden ser útiles para determinar la causa subyacente. En casos particulares, al sujeto se le ha diagnosticado insuficiencia cardíaca crónica debido a disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca sistólica. En casos particulares, el sujeto ha sufrido un ataque cardíaco, por ejemplo, dentro de un periodo de un día, una semana, un mes, 6 meses, un año o 5 años antes del comienzo del tratamiento. En determinados casos, se proporciona al sujeto un halógeno, tal como un halógeno que contiene yodo, por ejemplo, yoduro. En casos particulares, se proporciona al sujeto una composición farmacéutica que comprende una forma reducida de un compuesto de halógeno, por ejemplo, una forma reducida de yodo, tal como yoduro o yodato, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinados casos, la composición farmacéutica comprende además glutatión. En determinados casos, el glutatión está presente en una cantidad suficiente para mantener el halógeno o compuesto de halógeno en su estado reducido. En casos particulares, se proporciona al sujeto cualquiera de las composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitaria descritas en el presente documento a través de cualquiera de las vías de administración descritas en el presente documento. En casos particulares, se proporciona al sujeto el compuesto de halógeno por vía oral o intravenosa.

En casos particulares de procedimientos para tratar o prevenir la CHF, por ejemplo, insuficiencia cardíaca sistólica, se proporciona al sujeto un compuesto de halógeno en combinación con uno o más agentes activos distintos que se usan para tratar la CHF. En determinados casos, se proporciona al sujeto una cantidad eficaz de una primera composición farmacéutica que comprende una forma reducida de un compuesto de halógeno, por ejemplo, una forma reducida de yodo, tal como un yoduro o yodato, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad eficaz de una segunda composición farmacéutica que comprende otro agente activo usado para tratar la CHF. Se entiende que la cantidad eficaz de cada composición farmacéutica cuando se usa en combinación puede ser inferior a la cantidad eficaz de una o ambas composiciones cuando se usan solas. En determinados casos, las dos composiciones farmacéuticas actúan sinérgicamente para tratar o prevenir la CHF.

En determinados casos, el otro agente activo usado para tratar la CHF, por ejemplo, la CHF debida a la disfunción ventricular izquierda, es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un betabloqueante. En otros casos, el otro agente activo es un antagonista de aldosterona, un bloqueante de receptores de angiotensina o hidralazina con un nitrato. En casos adicionales, el otro agente activo es un anticoagulante, una terapia antiplaquetaria, un bloqueante del receptor de angiotensina II, un bloqueante de los canales de calcio, un diurético, un vasodilatador o una estatina. En casos particulares, un material biológico, por ejemplo una célula, un tejido, un órgano de mamífero o un mamífero, se trata previamente con una composición de la invención que comprende un compuesto de halógeno, antes del evento o lesión isquémica, hipóxica o de reperfusión. En casos particulares, el material biológico se pone en contacto con la composición durante al menos o aproximadamente una hora, al menos o aproximadamente dos horas, al menos o aproximadamente cuatro horas, al menos o aproximadamente seis horas, al menos o aproximadamente ocho horas, al menos o aproximadamente diez horas, al menos o aproximadamente 12 horas, al menos o aproximadamente 16 horas, al menos o aproximadamente 20 horas, al menos o aproximadamente 24 horas, al menos o aproximadamente 36 horas, al menos o aproximadamente 48 horas, al menos o aproximadamente tres días, al menos o aproximadamente cuatro días, al menos o aproximadamente cinco días, al menos o aproximadamente una semana, al menos o aproximadamente dos semanas, al menos o aproximadamente un mes, entre una hora y una semana, entre una hora y 48 horas, entre una hora y 24 horas, entre dos horas y una semana, entre dos horas y 48 horas, entre dos horas y 24 horas, entre cuatro horas y una semana, entre cuatro horas y 48 horas, entre cuatro horas y 24 horas, entre doce horas y una semana, entre doce horas y 48 horas, entre dos semanas y 24 horas, entre 24 horas y una semana, o entre 24 horas y 48 horas antes o inmediatamente antes del evento o lesión isquémica, hipóxica o de reperfusión. En determinados casos, hay un periodo de tiempo después del tratamiento e inmediatamente antes del evento o lesión isquémica, hipóxica o de reperfusión durante el cual la materia biológica no se pone en contacto con la composición de la divulgación, por ejemplo, un periodo de tiempo de aproximadamente cinco minutos, aproximadamente diez minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente una hora, aproximadamente dos horas, aproximadamente cuatro horas, aproximadamente ocho horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 24 horas. En casos particulares, el material biológico, por ejemplo, célula, tejido u órgano, se injerta o se trasplanta a un receptor, o bien mientras se trata o bien después de tratarse con una composición de la divulgación. En casos particulares, el injerto o material biológico trasplantado es autólogo o heterólogo al receptor.

De forma relacionada, los casos adicionales de la invención se refieren a mejorar la supervivencia y evitar daños irreversibles en el tejido por pérdida de sangre u otra falta de oxigenación a las células o tejido, tal como por falta de un suministro de sangre adecuado. En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para mejorar la supervivencia o prevenir el daño tisular por pérdida de sangre u otra falta de oxigenación a las células o tejido en un material biológico que lo necesite, que comprende proporcionar al material biológico una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. La falta de suministro de sangre adecuado puede ser el resultado de, por ejemplo, pérdida de sangre real, o puede ser de afecciones o enfermedades que causan el bloqueo del flujo sanguíneo a las células o tejidos, que reducen la presión sanguínea local o general en un organismo, que reducen la cantidad de oxígeno que se transporta en la sangre, o que reducen el número de células que transportan oxígeno en la sangre. Las afecciones y enfermedades que pueden estar implicadas incluyen, pero sin limitación, coágulos de sangre y embolias, quistes, crecimientos, tumores, anemia (incluida la anemia de células falciformes), hemofilia, otras enfermedades de coagulación de la sangre (por ejemplo, von Willebrand o ITP) y aterosclerosis. Tales condiciones y enfermedades también incluyen aquellas que generan condiciones esencialmente hipóxicas o anóxicas para las células o tejidos en un organismo debido a una lesión, enfermedad o afección.

En un caso, la divulgación proporciona procedimientos y composiciones para mejorar la supervivencia del, o reducir o prevenir lesiones o daños al, material biológico (por ejemplo, un mamífero o tejido u órgano de un mamífero) que experimenta choque hemorrágico o que experimenta reperfusión, que incluyen poner en contacto el material biológico en riesgo de o en un estado de choque hemorrágico con una cantidad eficaz de una composición de la divulgación tan pronto como sea práctico, por ejemplo, dentro de una hora de la lesión. Este procedimiento permite que el sujeto sea transportado a un entorno controlado (por ejemplo, cirugía), en el que la causa inicial de la lesión pueda ser abordada, y después el paciente puede ser llevado de nuevo a la función normal de una manera controlada. Para esta indicación, la primera hora después de la lesión, denominada "hora dorada", es crucial para un resultado exitoso.

En otros diversos casos, los procedimientos y composiciones de la divulgación pueden usarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas asociadas con isquemia, hipoxia o reperfusión, en el tratamiento de hipotermia, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y en el tratamiento de trastornos inmunitarios. En otros diversos casos, la afección biológica es una cualquiera o una combinación de las siguientes: enfermedad neurológica, enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, enfermedad infecciosa, enfermedad pulmonar, enfermedad genética, enfermedad autoinmunitaria y enfermedad relacionada con el sistema inmunitario. En determinados casos, los procedimientos y composiciones de la divulgación se usan para mejorar la supervivencia de materia biológica *ex vivo* sometida a condiciones hipóxicas o isquémicas, que incluye, por

ejemplo, células, tejidos y órganos aislados. Los ejemplos específicos de dicho material biológico *ex vivo* incluyen plaquetas y otros productos sanguíneos, así como células, tejidos y órganos que van a trasplantarse, por ejemplo, para trasplante autólogo o heterólogo. En diversos casos, el material biológico para trasplante se trata con una composición descrita en el presente documento mientras todavía se encuentra en el donante, después de la extracción del donante, o después del trasplante al receptor, o cualquier combinación de los mismos. En casos particulares, un receptor de trasplante se trata con una composición descrita en el presente documento antes, durante o después del trasplante de un material biológico, por ejemplo, células, tejido u órgano.

Los procedimientos de la divulgación pueden usarse para regular el entorno reductor de sangre, un tejido o células, incluidos, por ejemplo, los presentes en el lugar de la lesión o enfermedad, tal como, por ejemplo, un infarto de miocardio. En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para regular el entorno reductor en un material biológico, que comprenden proporcionar al material biológico una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. Sin desear vincularse a ninguna teoría particular, se entiende que en condiciones normales, existe en los glóbulos rojos una relación constante de glutatión reducido con respecto a oxidado de aproximadamente 99:1. En estas condiciones, aniones tales como selenito y yodato penetran en los glóbulos rojos a través de la proteína transportadora de aniones/banda 3 presente en la membrana plasmática, y tras exponerse al glutatión altamente reducido se transforman/reducen dando seleniuro y yoduro. Un subproducto adicional de esta reacción es la producción de una pequeña cantidad de glutatión oxidado. Este glutatión oxidado se vuelve a reducir utilizando energía generada por la oxidación de la glucosa a través de la ruta de la pentosa fosfato. El seleniuro y el yoduro salen por medio de la proteína transportadora de aniones/banda 3 y tienen el efecto de mover el poder reductor del glóbulo rojo a otras partes del cuerpo. Cuando esta ruta se ve desbordada, tal como, por ejemplo, durante una lesión o enfermedad, la relación de glutatión reducido con respecto a oxidado se reduce, por ejemplo, a un nivel inferior a 90:10, inferior a 80:10, inferior a 70:10, inferior a 60:10 o a un nivel tan bajo como 50:50 después de un ataque cardíaco. Además, se cree que la cantidad de aniones reducidos, tales como seleniuro y yoduro, que se producen por los glóbulos rojos y se liberan en el torrente sanguíneo y tejidos también se reduce, dando como resultado una cantidad inferior de agentes reductores en el torrente sanguíneo y tejidos, incluidos, por ejemplo, tejidos lesionados o enfermos. La menor cantidad de agentes reductores (yoduro y seleniuro) da como resultado una disminución de la capacidad para neutralizar radicales libres, que da como resultado estrés oxidativo y provoca un daño tisular, por ejemplo, daño resultante de hipoxia, isquemia o reperfusión. Este fenómeno se denomina "ataque sanguíneo". Este y los mecanismos relacionados se analizan, por ejemplo, en, D'Alessandro A. et al. *Blood Transf.* 2013; 11: 75-87; Salmi, H. et al., *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism* 2011, 17, 1, 14-19; Snetil, S. et al., *Clinica Chimica Acta* 348 (2004) 131-137; y Tolan, N. et al., *Anal. Chem.* 2009, 81, 31202-3108. Además, la adición de yoduro y seleniuro exógeno en el torrente sanguíneo alivia la carga sobre los glóbulos rojos para producir seleniuro y yoduro y permite que los glóbulos rojos usen el poder reductor de recuerdo para el mantenimiento de la hemoglobina.

El glutatión (GSH) es un tripéptido con un enlace peptídico gamma entre el grupo amina de la cisteína (que está unido por enlace peptídico normal a una glicina) y el grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato. Es un antioxidante, que evita el daño a componentes celulares importantes provocado por especies reactivas de oxígeno tales como radicales libres y peróxidos. Los grupos tiol son agentes reductores, que existen a una concentración de aproximadamente 5 mM en células animales. El glutatión reduce los enlaces disulfuro formados dentro de las proteínas citoplásmicas a las cisteínas, sirviendo como donante de electrones. En el procedimiento, el glutatión se convierte en su forma oxidada disulfuro de glutatión (GSSG), también denominado L-(-)-glutatión. El glutatión oxidado puede reducirse mediante glutatión reductasa, usando NADPH como donante de electrones. La relación de glutatión reducido con respecto a glutatión oxidado dentro de las células se usa a menudo como medida de la toxicidad celular.

Por consiguiente, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una lesión o enfermedad, incluida cualquiera de las descritas en el presente documento, que incluyen, pero sin limitación, lesión isquémica o por reperfusión, en un sujeto que lo necesite, mediante la inhibición o la prevención de una disminución en la relación de la cantidad o concentración molar de formas reducidas de glutatión con respecto a la cantidad o concentración molar de formas oxidadas de glutatión en el torrente sanguíneo del sujeto o en un sitio de enfermedad o lesión, por ejemplo, en un tejido enfermo o lesionado. En determinados casos, el procedimiento comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. El procedimiento también puede usarse para aumentar la relación de la cantidad o la concentración molar de formas reducidas de glutatión con respecto a la cantidad o la concentración molar de formas oxidadas de glutatión en el torrente sanguíneo del sujeto o en el sitio de enfermedad o lesión. En casos particulares, los procedimientos comprenden proporcionar un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro sistémicamente al sujeto antes de, en el momento de o después del inicio de dicha enfermedad o lesión. En determinados casos, se proporciona un compuesto de halógeno, por ejemplo, yoduro, al sujeto antes de la aparición de la enfermedad o lesión. En casos particulares, se proporciona un calcogenuro, por ejemplo, seleniuro, al sujeto antes del inicio de la enfermedad o lesión, durante el inicio o aparición de la enfermedad o lesión, o después del inicio de la enfermedad o lesión. Se

entiende además que se pueden usar otros compuestos que impiden la producción, actividad o función de la hormona tiroidea, incluidos goitrógenos, en lugar de, o en combinación con, el compuesto de halógeno o calcogenuro para poner en práctica estos u otros procedimientos de la invención. Los calcogenuros y los compuestos de halógeno se pueden usar en cualquiera de las diversas cantidades descritas en el presente documento. En determinados casos, se proporciona al sujeto aproximadamente de 1 pg/kg a aproximadamente 1 g/kg de calcogenuro, sulfuro o seleniuro, se proporciona al sujeto de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de calcogenuro, sulfuro o seleniuro. En determinados casos, el compuesto de halógeno es yoduro y se proporcionan al sujeto de aproximadamente 10 pg/kg a aproximadamente 1 g/kg de yoduro. En determinados casos, se proporcionan al sujeto de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de yoduro.

En determinados casos, los procedimientos de la invención inhiben o mantienen la relación de la cantidad o concentración molar de formas reducidas de glutatión con respecto a la cantidad o concentración molar de formas oxidadas de glutatión en el torrente sanguíneo del sujeto o en el sitio de enfermedad o lesión de que se reduzca a un nivel inferior al 99%, inferior al 98%, inferior al 97%, inferior al 96%, inferior al 95%, inferior al 94%, inferior al 93%, inferior al 92%, inferior al 91%, inferior al 90%, inferior al 80%, inferior al 70%, inferior al 60%, inferior al 50%, inferior al 40%, inferior al 30%, inferior al 20% o inferior al 10% después del inicio de la enfermedad o lesión. En determinados casos, los procedimientos de la invención aumentan la relación de la cantidad de formas reducidas de glutatión con respecto a la cantidad de formas oxidadas de glutatión en el torrente sanguíneo del sujeto o en el sitio de la enfermedad o lesión hasta o por encima del 99%, hasta o por encima del 98%, hasta o por encima del 97%, hasta o por encima del 96%, hasta o por encima del 95%, hasta o por encima del 94%, hasta o por encima del 93%, hasta o por encima del 92%, hasta o por encima del 91%, hasta o por encima del 90%, hasta o por encima del 80%, hasta o por encima del 70%, hasta o por encima del 60%, hasta o por encima del 50%, hasta o por encima del 40%, hasta o por encima del 30%, hasta o por encima del 20%, o hasta o por encima del 10% después de la aparición de la enfermedad o lesión. En casos particulares, las relaciones enumeradas se logran en, o se mantienen durante, 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos, una hora, 2 horas, cuatro horas, ocho horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas o 48 horas del tiempo en el que la composición se proporciona al sujeto.

La divulgación proporciona además procedimientos para determinar o supervisar el efecto terapéutico de una composición o tratamiento, incluidos cualquiera de las composiciones o procedimientos descritos en el presente documento, que pueden ponerse en práctica solos o en combinación con cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. Estos procedimientos comprenden determinar la relación de la cantidad o la concentración de glutatión reducido con respecto a la cantidad o la concentración molar de glutatión oxidado. La relación de la cantidad o la concentración molar de glutatión reducido con respecto a la cantidad o la concentración molar de glutatión oxidado puede determinarse, por ejemplo, para una muestra de sangre, por ejemplo, tal como se describe en cualquiera de los artículos citados previamente. Un aumento o una inhibición de reducción adicional en la relación después del tratamiento es indicativo de eficacia, mientras que una disminución en la relación sugiere que el tratamiento tiene un valor terapéutico limitado o nulo.

En algunos casos, la divulgación se refiere a un procedimiento para prevenir, inhibir o reducir una respuesta inmunitaria en un material biológico o sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar al material biológico o sujeto una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. En algunos casos, una respuesta inmunitaria se refiere generalmente a cualquier respuesta provocada por el sistema inmunitario innato o adaptativo. En algunos casos, la respuesta inmunitaria se inicia mediante la activación de una célula T. En algunos casos, la respuesta inmunitaria se inicia mediante la activación de una célula B. Las respuestas inmunitarias contempladas en el presente documento pueden estimularse por cualquier medio. En algunos casos, una respuesta inmunitaria está inducida por un patógeno. En algunos casos, una respuesta inmunitaria es una respuesta autoinmunitaria. En algunos casos, la respuesta inmunitaria se refiere a inflamación. En determinados casos, se induce una respuesta autoinmunitaria después del trasplante de células, tejido o un órgano. En determinados casos, una respuesta autoinmunitaria es el resultado de un trastorno autoinmunitario.

En algunos casos, inflamación se refiere a una primera reacción no específica montada por el sistema inmunitario en respuesta a una lesión o amenaza percibida. Es una respuesta defensiva innata, que se distingue de las respuestas adaptativas adaptadas con más precisión del sistema inmunitario. La inflamación puede actuar de forma cooperativa con respuestas adaptativas del sistema inmunitario, que se desarrollan más lentamente pero se dirigen con más precisión a un agente perjudicial tal como un producto químico o patógeno que puede provocar una lesión localizada.

La inflamación puede estar asociada con infecciones, pero se produce en respuesta a prácticamente cualquier tipo de lesión o amenaza, incluidas traumatismo físico, frío, quemaduras por radiación, calor o materiales corrosivos, irritantes químicos, patógenos bacterianos o víricos, privación localizada de oxígeno (isquemia) o reperfusión (reinfusión repentina de oxígeno en el tejido isquémico), y otros. Incluye los síntomas clásicos de enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor, y puede ir acompañado de una disminución de la función del órgano o tejido inflamado. Puede ser una reacción generalizada que implica varios efectos que pueden tender a combatir un agente perjudicial

que puede estar presente en el sitio en el que se detectó una lesión o amenaza, o puede tender a contener la lesión o amenaza en su ubicación inicial, para evitar que se extienda rápidamente.

En algunos casos, una respuesta autoinmunitaria se define en general como cualquier respuesta en un organismo que da como resultado un ataque inmunitario contra sus propias células y tejidos. La etiología de la autoinmunidad es muy amplia, comprendiendo factores genéticos y ambientales así como mecanismos inmunológicos incluidos, por ejemplo, pero no obstante sin limitación: derivación de células T; discordancia de célula T-célula B; retroalimentación mediada por receptores de células B aberrantes; mimetismo molecular; reacción cruzada de idiotipo; desregulación de citoquinas; apoptosis de células dendríticas; propagación de epítopes, deriva de epítopes; modificación de epítopes o exposición de epítopes crípticos.

En algunos casos, autoinmunidad se refiere a enfermedades autoinmunitarias sistémicas, que se definen como enfermedades autoinmunitarias que dañan muchos órganos; tales como por ejemplo, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren's escleroderma, artritis reumatoide y miositis autoinmunitaria tal como dermatomiositis, polimiositis y vasculitis (por ejemplo, síndrome de Churg-Strauss), sarcoidosis, alergias generales, etc.

En algunos casos, autoinmunidad se refiere a síndromes autoinmunitarios locales, que se definen como enfermedad autoinmunitaria que afecta a un único órgano o tejido; tal como por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1; tiroiditis de Hashimoto; enfermedad de Addison; enfermedad celíaca; enfermedad de Crohn; enfermedad de Graves, anemia perniciosa; psoriasis; pénfigo vulgar; vitiligo; anemia hemolítica autoinmunitaria; púrpura trombocitopénica idiopática; miastenia grave; etc. etc.

Algunos casos de la divulgación se refieren al tratamiento, la prevención o la mejora del rechazo de órganos o la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y/o afecciones asociadas con los mismos. En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para tratar o prevenir el rechazo de órganos o la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y/o afecciones asociadas con los mismos en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para tratar o prevenir el rechazo de órganos o la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y/o afecciones asociadas con los mismos en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar la puesta en contacto de las células, los tejidos o los órganos trasplantados con una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En casos particulares, la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más haluros y/o uno o más calcogenuros, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. El rechazo de órganos se produce mediante la destrucción de células inmunitarias del huésped del tejido trasplantado por medio de una respuesta inmunitaria. De forma similar, una respuesta inmunitaria también está implicada en la GVHD, pero, en este caso, las células inmunitarias trasplantadas extrañas destruyen los tejidos del huésped. La administración de los compuestos de halógeno o de calcogenuro de la invención, que inhiben una respuesta inmunitaria, puede ser una terapia eficaz para prevenir el rechazo de órganos o la GVHD.

Algunos casos se refieren al tratamiento, la prevención o la mejora de la inflamación resultante de una lesión isquémica o de reperfusión. En determinados casos, la divulgación incluye procedimientos para tratar o prevenir la inflamación, por ejemplo, la inflamación resultante de una lesión isquémica o de reperfusión en un sujeto que lo necesite, que comprende proporcionar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de la divulgación. En determinado caso, la composición comprende una cantidad eficaz de un haluro y/o una cantidad eficaz de un calcogenuro, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, incluido cualquiera de los descritos en el presente documento. En determinados casos, las lesiones por reperfusión ocurren cuando el suministro de sangre a un órgano se ha cortado durante un periodo de tiempo, tal como, por ejemplo, después de infarto de miocardio, apoplejía, y otros eventos trombóticos. Durante la isquemia, los tejidos se estresan debido a la falta de oxígeno y, eventualmente, si la isquemia se prolonga, el tejido se volverá necrótico, dando como resultado la acumulación de diversos intermediarios metabólicos. La restauración del flujo sanguíneo tiene como consecuencia un rápido aumento en el radical oxígeno que da lugar a inflamación. Por lo tanto, los casos de la divulgación se refieren al uso de compuestos de halógeno tales como yoduro, o compuestos de calcogenuro tales como seleniuro o sulfuro para reducir la formación de las especies de oxígeno reactivo.

Existen muchos ensayos diferentes descritos en la técnica que son útiles para detectar la activación de una respuesta inmunológica. Algunos ejemplos no limitantes típicos de los mismos incluyen, pero sin limitación: procedimientos para detectar linfocitos (es decir, células T, células B y células NK), monocitos y células dendríticas. Los ejemplos de tales ensayos incluyen por ejemplo, ELISPOT; análisis basado en citometría de flujo de la expresión de citoquinas; tinción de multímero de HLA-péptido; análisis de tetrámero de MHC; ensayo de éster succinimidílico de carboxifluoresceína; respuestas inmunitarias específicas de antígeno: hipersensibilidad de tipo retardado, detección basada en PCR del uso del gen del receptor de células T o producción de citoquinas, reacciones linfocitarias mixtas para medir la proliferación de células T, etc.

En casos, cualquier ensayo capaz de detectar una respuesta inmunitaria generada por cualquier estímulo es útil para medir el efecto que un compuesto de halógeno o un compuesto de calcogenuro puede tener sobre la supresión de una respuesta inmunitaria.

En casos particulares, la inmunosupresión inducida por compuestos de halógeno o de calcogenuro se evalúa midiendo la proliferación de células T, por ejemplo, en respuesta a células presentadoras de antígeno activadas. Esencialmente una reacción mixta de linfocitos, este ensayo aprovecha el hecho de que la exposición de células T a antígenos presentados da como resultado la activación y proliferación de células T, así como aumentos de apoyo en la síntesis de ADN. Se aislaron PBMC de dos donantes y después las muestras se dividieron en dos grupos, uno que recibe irradiación y otro que no. La irradiación da como resultado la presentación de numerosos antígenos a células presentadoras de antígenos, por lo que las células irradiadas sirven como potentes activadores de las células T. Mezclando las células irradiadas con las células no irradiadas, se producirá una fuerte proliferación de células T. Esta proliferación puede medirse usando cualquier ensayo de proliferación, como conoce comúnmente el experto en la técnica. En un caso, la proliferación se evalúa midiendo la síntesis de ADN. Se cultivaron PBMC mixtos en presencia o ausencia de halógeno o compuestos de calcogenuro durante 5 días, y después se pulsaron con timidina tritiada durante 18 horas para marcar el ADN recién sintetizado. El grado de marcaje se correlaciona directamente con el grado de activación de las células T, por lo que los niveles bajos de marcaje se correlacionan con la inmunosupresión.

En algunos casos, la inmunosupresión del compuesto de halógeno o de calcogenuro se evalúa usando este ensayo, y se encuentra que el compuesto de halógeno da como resultado una reducción del 10% en la incorporación de timidina tritiada, lo que indica una inmunosupresión del 10%. En algunos casos, el tratamiento con un compuesto de halógeno de esta manera da como resultado el 20% de inmunosupresión, o el 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% de inmunosupresión. En casos particulares, el compuesto de halógeno comprende yoduro. En casos particulares, el compuesto de calcogenuro que induce inmunosupresión comprende seleniuro o sulfuro.

En determinados casos de procedimientos de la invención, la cantidad o cantidad eficaz de un compuesto de halógeno que se proporciona a un material biológico, por ejemplo, un mamífero o tejido en el mismo, es aproximadamente, al menos, aproximadamente, o como máximo aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000 mg, mg/kg, o mg/m² o cualquier intervalo derivable de los mismos. Alternativamente, la cantidad puede expresarse como 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000 mM or M, o cualquier intervalo derivable de los mismos.

En determinados casos, el compuesto de halógeno comprende yodo o yoduro, por ejemplo, NaI, y la cantidad eficaz es superior o igual a aproximadamente 150 µg, superior o igual a aproximadamente 300 µg, superior o igual a aproximadamente 500 µg, superior o igual a aproximadamente 1 mg, superior o igual a aproximadamente 2 mg, superior o igual a aproximadamente 5 mg, superior o igual a aproximadamente 10 mg, superior o igual a aproximadamente 15 mg, o superior o igual a aproximadamente 20 mg. En determinados casos, la cantidad eficaz es de 150 µg a 1000 mg, de 300 µg a 1000 mg, de 500 µg a 1000 mg, de 1 mg a 1000 mg, de 2 mg a 1000 mg, de 5 mg a 1000 mg, de 10 mg a 1000 mg, de 150 µg a 100 mg, de 300 µg a 100 mg, de 500 µg a 100 mg, de 1 mg a 100 mg, de 2 mg a 100 mg, de 5 mg a 100 mg o de 10 mg a 100 mg. En determinados casos, la cantidad eficaz es de 150 µg a 50 mg, de 300 µg a 20 mg, de 500 µg a 10 mg, de 1 mg a 20 mg, de 1 mg a 10 mg, o aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, o aproximadamente 20 mg.

En casos particulares de cualquiera de los procedimientos de la divulgación, un material biológico, por ejemplo, un sujeto, se trata con, o se pone en contacto con, una cantidad eficaz de una composición o compuesto de la divulgación, en los que dicha cantidad eficaz de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg o aproximadamente 1,2 mg/kg.

En casos particulares, una cantidad eficaz de yodo o yoduro es una cantidad al menos o aproximadamente dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, doce veces, quince veces o veinte veces las cantidades diarias recomendadas promedio que se enumeran a continuación. En casos particulares, la cantidad eficaz de yodo o yoduro es una cantidad entre dos veces y veinte veces, entre cinco veces y quince veces, o entre cinco veces y diez veces las cantidades diarias promedio recomendadas de yodo que se enumeran a continuación.

Etapas de vida	Cantidad recomendada ¹ (mcg)
Nacimiento hasta 6 meses	110
Lactantes 7-12 meses	130
Niños 1-8 años	90
Niños 9-13 años	120
Adolescentes 14-18 años	150
Adultos	150
Adolescentes y mujeres embarazadas	220
Adolescentes y mujeres en período de lactancia	290

¹NIH Office of Dietary Supplements Iodine Fact Sheet for Consumers, revisión del 24 de junio de 2011, obtenida en 2013.

En casos particulares de cualquiera de los procedimientos de la divulgación, los procedimientos comprenden además medir o determinar la cantidad o la concentración de compuesto de halógeno presente en un material biológico o sujeto que se va a tratar (por ejemplo, la concentración presente en el torrente sanguíneo de un sujeto), y después proporcionar al material biológico o sujeto una cantidad de composición que comprende un compuesto de halógeno para lograr una cantidad o concentración total deseada de compuesto de halógeno en el material biológico o sujeto, en los que la cantidad o concentración total incluye tanto la cantidad o concentración medida o determinada en el material biológico o sujeto como la cantidad proporcionada al material biológico o sujeto. En casos particulares, la cantidad total deseada es una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la enfermedad o lesión que afecta a un sujeto, o una cantidad eficaz para prevenir la inflamación o rechazo de un órgano trasplantado. En determinados casos de procedimientos de la invención, el compuesto de halógeno comprende yodo, por ejemplo, NaI, y la cantidad eficaz es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg, de aproximadamente 0,6 mg/kg, de aproximadamente 0,7 mg/kg, de aproximadamente 0,8 mg/kg, de aproximadamente 0,9 mg/kg, de aproximadamente 1,0 mg/kg, de aproximadamente 1,1 mg/kg o de aproximadamente 1,2 mg/kg. En determinados casos, el compuesto de halógeno comprende yodo, y la cantidad eficaz es una cantidad que logra aproximadamente la misma concentración o cantidad que se logra mediante una cantidad eficaz de yodo que es al menos o aproximadamente dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, diez veces, doce veces, quince veces o veinte veces las cantidades diarias recomendadas promedio que se enumeran a continuación. En casos particulares, la cantidad eficaz de yodo o yoduro es una cantidad entre dos veces y veinte veces, entre cinco veces y quince veces, o entre cinco veces y diez veces las cantidades diarias promedio recomendadas de yodo que se enumeran a continuación.

Etapas de vida	Cantidad recomendada ¹ (mcg)
Nacimiento hasta 6 meses	110
Lactantes 7-12 meses	130
Niños 1-8 años	90
Niños 9-13 años	120
Adolescentes 14-18 años	150
Adultos	150
Adolescentes y mujeres embarazadas	220
Adolescentes y mujeres en período de lactancia	290

¹NIH Office of Dietary Supplements Iodine Fact Sheet for Consumers, revisión del 24 de junio de 2011, obtenida en 2013.

En casos adicionales en los que se proporciona una composición que comprende un compuesto de halógeno en combinación con uno o más agentes activos adicionales (o una composición que comprende los mismos), la cantidad o cantidad eficaz del agente activo adicional es cualquiera de las concentraciones o dosificaciones descritas en el presente documento con respecto al compuesto de halógeno. Además, el agente activo adicional puede proporcionarse mediante cualquiera de las vías de administración descritas en el presente documento con respecto a la composición que comprende el compuesto de halógeno. Además, la composición que comprende el compuesto de halógeno y la composición que comprende el agente activo adicional, por ejemplo, un calcógeno tal como un sulfuro o seleniuro, se pueden proporcionar al sujeto al mismo tiempo, en diferentes momentos, o durante periodos de tiempo superpuestos.

En casos particulares en los que la composición comprende glutatión y uno de un compuesto de halógeno y un calcogenuro o ambos, el compuesto de halógeno y el calcogenuro (cuando están presentes) se administran en cualquiera de las cantidades descritas en el presente documento para cualquier agente activo. En determinados casos, el glutatión está presente en una cantidad suficiente para inhibir la oxidación del calcogenuro y/o compuesto de halógeno, incluido cualquiera de los intervalos descritos en el presente documento. En casos particulares, el compuesto de halógeno es yoduro, por ejemplo, NaI, y el calcogenuro es sulfuro o seleniuro.

En casos particulares de la divulgación, se administra una cantidad eficaz de una composición a un material biológico, por ejemplo, un tejido o sujeto, antes de la reperusión, por ejemplo, durante al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o diez minutos de los diez minutos o treinta minutos inmediatamente antes de la isquemia o reperusión. En casos particulares, esta administración de la composición da como resultado una lesión isquémica o de reperusión reducida. En determinados casos, la lesión por reperusión es inferior al 80%, inferior al 70%, inferior al 60%, inferior al 50%, inferior al 40% o inferior al 30% de la lesión por reperusión en ausencia de tratamiento con la composición.

En casos particulares, el tratamiento de un material biológico, es decir, un sujeto, con una composición de la divulgación después de una lesión, por ejemplo, ataque cardíaco o apoplejía, da como resultado una lesión, por ejemplo, tamaño del infarto, reducida. En determinados casos, el tamaño de la lesión o infarto es inferior al 80%, inferior al 70%, inferior al 60%, inferior al 50%, inferior al 40% o inferior al 30% de la gravedad o tamaño del infarto en ausencia de tratamiento con la composición estable.

En casos particulares, el tratamiento de una materia biológica, por ejemplo, un sujeto dentro de un periodo de 10 minutos, de 30 minutos, de una hora o de dos horas o un ataque cardíaco, con una composición de la divulgación da como resultado una disminución en el daño al corazón o un aumento en el acortamiento fraccional o la función ventricular izquierda, en comparación con en ausencia de tratamiento con la composición. En casos particulares, la disminución en el daño cardíaco es al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40% o al menos el 50%, en comparación con en ausencia de tratamiento con la composición. La disminución en el daño cardíaco puede detectarse evaluando los niveles de la proteína específica cardíaca, troponina I cardíaca, en la sangre de un sujeto después del tratamiento. En casos particulares, el aumento en el acortamiento fraccional o la función ventricular izquierda es al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40%, o al menos el 50%, en comparación con en ausencia de tratamiento con la composición.

En determinados casos, la divulgación incluye un procedimiento para reducir la inflamación en el corazón de un sujeto, por ejemplo, un mamífero, después de un ataque cardíaco, administrando al sujeto una composición de la divulgación. En determinados casos, la disminución en la inflamación del corazón es de al menos el 10%, al menos el 20%, al menos el 30%, al menos el 40% o al menos el 50%, en comparación con en ausencia de tratamiento con la composición.

En diversos casos de procedimientos de la divulgación, un material biológico, por ejemplo, un órgano, un sujeto o un tejido en el mismo, se expone a una composición de la presente invención durante aproximadamente, al menos, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 30 segundos, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más, y cualquier intervalo o combinación de los mismos.

Además, cuando la administración de una composición según la divulgación es intravenosa o por infusión, se contempla que se puedan aplicar los siguientes parámetros. Un caudal de aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 gtts/min o µgtts/min, o cualquier intervalo derivable de los mismos. En algunos casos, la cantidad de la composición se especifica en volumen, dependiendo de la concentración del compuesto de halógeno presente en la composición. Una cantidad de tiempo puede ser aproximadamente, al menos aproximadamente, o como máximo aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días, 1, 2, 3, 4, 5 semanas, y/o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, o cualquier intervalo derivable de los mismos.

Volúmenes de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000ml o litros, o cualquier intervalo en los mismos, se pueden administrar en general o en una sola sesión.

Según diversos casos de los procedimientos de la divulgación, se proporciona a un material biológico una composición de la invención, por ejemplo, por vía intravenosa, intradérmica, intraarterial, intraperitoneal, intralesional, intracraneal, intraarticular, intraprostática, intrapleural, intratraqueal, intranasal, intravítrea, intravaginal, intrarrectal, tópica, intratumoral, intramuscular, intraperitoneal, intraocular, subcutánea, subconjuntival, intravesicular, mucosa, intrapericardial, intraumbilical, intraocular, oral, tópica, local, mediante inyección, mediante infusión, mediante infusión continua, mediante absorción, mediante adsorción, mediante inmersión, mediante perfusión localizada, mediante un catéter o mediante un lavado. En casos particulares, se proporciona por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, o por inhalación. "Parenteral" se refiere a cualquier vía de administración de una sustancia a través de una vía distinta al aparato digestivo. En casos específicos, se proporciona un compuesto de halógeno al sujeto mediante administración intravenosa o infusión.

En determinados casos, un procedimiento o composición de la divulgación se usa para tratar o prevenir una enfermedad o lesión seleccionada de cualquiera de los siguientes, o que está provocada por o es consecuencia de cualquiera de los siguientes: terapia de ablación, adrenalectomía, aneurisma aórtico, cirugía de raíz aórtica, estenosis aórtica, enfermedad de la válvula aórtica, arritmia, aterosclerosis, aleteo auricular, fibrilación auricular, comunicación interauricular, malformación arteriovenosa, cirugía cerebral en paciente despierto, cirugía bariátrica, trasplante de médula ósea, lesiones del plexo braquial, bradicardia, aneurisma cerebral, cirugía de aumento de mama, cirugía de reducción de mama, lesión por quemadura, cirugía de derivación coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, ablación cardíaca, cateterización cardíaca, terapia de resincronización cardíaca, cirugía cardíaca, cardiomiopatía, cirugía cardíaca, enfermedades cardiovasculares, angioplastia de carótida y colocación de endoprótesis vasculares, coartación de la aorta, enfermedad cardíaca congénita, cirugía de derivación coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, medicina de cuidados críticos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía de reemplazo del codo, medicina de emergencia, medicina interna general, cirugía general, hemorragia gastrointestinal, ataque cardíaco, trasplante de corazón, cirugía de válvula cardíaca, cirugía de reemplazo de cadera, cardiomiopatía hipertrófica, encefalopatía hipóxico-isquémica, histerectomía, cirugía de anastomosis ileoanal (bolsa en j), enfermedad inflamatoria del intestino, cardiopatía isquémica, lesión por isquemia reperusión, síndrome del intestino irritable, cirugía de mandíbula, trasplante de riñón, cirugía de reconstrucción laringotraqueal, trasplante de hígado, cirugía de reducción de volumen pulmonar, trasplante de pulmón, cirugía cardíaca mínimamente invasiva, neurocirugía, cirugía oral y maxilofacial, cirugía ortopédica, trasplante de páncreas, pancreatitis, nefrectomía parcial, cirugía de columna cervical pediátrica, cirugía pediátrica, prolapso de órganos pélvicos, cirugía plástica y reconstructiva, medicina de atención pulmonar y crítica, atresia pulmonar, aislamiento de vena pulmonar, prolapso rectal, cardiomiopatía restrictiva, desprendimiento de retina, retinopatía del prematuro, cirugía robótica, lesión de médula espinal, disección espontánea de arteria coronaria, oclusión espontánea del círculo de Willis, apoplejía, telemedicina por apoplejía (teleapoplejía), paro cardíaco repentino, radiocirugía estereotáctica, cirugía, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca crónica, taquicardia, enfermedad de Teare, aneurisma aórtico torácico, cirugía torácica, artroplastia total del codo, enfermedad de la válvula tricúspide, colitis ulcerosa, reparación de la raíz aórtica con preservación de válvula, cirugía vascular y endovascular, medicina vascular o taquicardia ventricular.

En determinados casos, la lesión o enfermedad se selecciona de, es consecuencia de o está provocada por inflamación, ataque cardíaco, cirugía de derivación coronaria, isquemia, isquemia intestinal, isquemia hepática, isquemia renal, encefalopatía hipóxico-isquémica, apoplejía, lesión cerebral traumática, isquemia de miembros, isquemia ocular, sepsis, humo, quemaduras, reperusión o lesión pulmonar aguda. En determinados casos, la lesión es un infarto provocado por un ataque cardíaco o una apoplejía. En casos particulares, la lesión está provocada por cirugía de derivación coronaria, opcionalmente un injerto de derivación arterial coronaria (CABG). En un caso, la enfermedad es encefalopatía hipóxico-isquémica.

Dispositivos de administración

En casos adicionales, la divulgación incluye un dispositivo de administración de fármacos diseñado para limitar, prevenir o inhibir la oxidación de una forma reducida de un agente activo, tal como, por ejemplo, una forma reducida

de un compuesto de halógeno o una forma reducida de un calcogenuro. En casos específicos, el dispositivo mantiene una forma reducida de un agente activo en su forma reducida. En casos particulares, el dispositivo comprende la forma reducida de un agente activo, tal como la forma reducida de un compuesto de halógeno o calcogenuro, por ejemplo. En casos específicos, el dispositivo de fármaco comprende una composición de la divulgación.

Los productos preparados por el fabricante, premezclados listos para su uso representan un enfoque útil para la seguridad intravenosa de fármacos, ya que eliminan el error asociado con la medición y dilución de fármacos intravenosos o infundidos. Por consiguiente, en determinados casos, la divulgación incluye un dispositivo de administración de fármacos para la administración de un producto listo para su uso que comprende una forma reducida de un agente activo. En casos particulares, la forma reducida del agente activo es una forma reducida de un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro, por ejemplo, seleniuro o sulfuro.

En casos relacionados, la divulgación comprende un recipiente que contiene una cantidad eficaz de una composición de la divulgación o una cantidad eficaz de un compuesto de halógeno. La cantidad eficaz puede estar en forma líquida, por ejemplo, el agente activo puede disolverse en una solución, o puede estar en forma seca (por ejemplo, secada, liofilizada, o secada por congelación), de tal manera que el agente activo puede disolverse en una solución antes de la administración a un sujeto.

En todos los casos de composiciones descritas en el presente documento, se entiende que la composición puede ser una composición farmacéutica.

Además, se entiende que los procedimientos tradicionales para administrar agentes activos, que pueden implicar inyectar aire en un vial que comprende el agente activo durante el proceso de extracción del agente activo en una jeringa o bolsa, pueden dar como resultado la oxidación no deseada de un agente activo que se encuentra en una forma reducida. Por consiguiente, la divulgación contempla dispositivos de administración que minimizan o evitan el contacto de un agente activo con oxígeno durante la administración a un sujeto.

En un caso, la divulgación incluye un dispositivo de administración de fármacos, que comprende:

un depósito para contener una composición de la divulgación, es decir, que comprende un compuesto de halógeno o una forma reducida de un compuesto de halógeno, solo o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, tales como, por ejemplo, un calcogenuro o una forma reducida de un calcogenuro, tal como un sulfuro o seleniuro; y

un comunicador de fluido, estando configurado el comunicador de fluido para mantener al menos el 90% de la forma reducida de agente activo en la composición en forma reducida durante la administración a un sujeto. En casos particulares, se configura para mantener al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99% de la forma reducida del agente activo en forma reducida durante la administración a un sujeto. En determinados casos, el comunicador de fluido está en comunicación de fluido con el depósito. En otros casos, se puede colocar en comunicación de fluido con el depósito.

En determinados casos, el depósito es impermeable al oxígeno, y/o está formado por un polímero impermeable al oxígeno. En determinados casos, el depósito comprende una capa impermeable al oxígeno, por ejemplo, en su superficie interna, que puede comprender: polietileno (LDPE), poliestireno (PS), polietileno (PE), policarbonato (PC), poli(acetato de vinilo) (PVAc), APET, poli(cloruro de vinilo) (PVC), nailon 6 (Ny6), poli(fluoruro de vinilo) (PVF), poli(cloruro de vinilideno) (PVdC), poli(acetonitrilo) (PAN), alcohol etilenvinílico (EVOH) o poli(alcohol vinílico) (PVA). En determinados casos, el coeficiente de transmisión de oxígeno de dicho polímero es inferior a 10^{-10} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\cdot\text{s}\cdot\text{Pa})$]. En casos relacionados, es inferior a 10^{-9} , inferior a 10^{-8} o inferior a 10^{-7} [$\text{cm}^3(\text{STP})/\text{cm}/(\text{cm}^2\cdot\text{s}\cdot\text{Pa})$]. En casos relacionados, el depósito incluye múltiples capas de polímeros impermeables al oxígeno.

En casos particulares, el depósito incluye un puerto resellable. Se puede usar un puerto resellable para introducir una solución que comprende un agente terapéutico, tal como una forma reducida de un compuesto de halógeno y/o una forma reducida de un calcogenuro, en el depósito. Se puede utilizar un puerto resellable para su acoplamiento al comunicador de fluido. En casos particulares, el depósito incluye una pluralidad de puertos resellables. En determinados casos, el depósito es una botella, una bolsa, un tubo, un vial o una jeringa. En casos particulares, es una bolsa intravenosa o una jeringa. En casos particulares, es un elemento tubular, en los que el elemento tubular tiene un tapón perforable configurado para sellar herméticamente el elemento tubular. En un caso, el elemento tubular es un tubo de Hungate.

En casos particulares, el comunicador de fluido está configurado para su acoplamiento de manera fluida al depósito a través de un puerto resellable. En casos relacionados, el comunicador de fluido está configurado para administrar por vía intravenosa un agente activo, por ejemplo, una forma reducida de un compuesto de halógeno y/o una forma

reducida de un calcogenuro, desde el depósito a un sujeto que lo necesite. En un determinado caso, el comunicador de fluido incluye al menos una de una aguja y una cánula.

En determinados casos, el dispositivo, incluido el comunicador de fluido, está dispuesto en un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno. En casos particulares, el entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno se encuentra dentro de un recipiente, opcionalmente en el que dicho recipiente es una bolsa o un recipiente maleable, por ejemplo que permite la manipulación de componentes del dispositivo a través de la bolsa, tal como el acoplamiento del comunicador de fluido al depósito en casos en los que no están inicialmente acoplados. En un caso particular, el recipiente comprende uno o más polímeros impermeables al oxígeno, incluido cualquiera de los descritos anteriormente. En casos particulares, las paredes del recipiente comprenden múltiples capas de uno o más polímeros impermeables al oxígeno.

En casos particulares, el dispositivo comprende en el depósito una composición que comprende una forma reducida de un compuesto de halógeno y/o un calcogenuro. En determinados casos, la forma reducida del compuesto de halógeno es un yoduro, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio o yoduro de hidrógeno, y/o la forma reducida de un calcogenuro es H_2Se , Na_2Se o $NaHSe$ o un compuesto de sulfuro.

En casos particulares, el dispositivo permite la administración de la forma reducida del agente activo, por ejemplo, una forma reducida de un compuesto de halógeno, tal como yoduro, y/o una forma reducida de un calcogenuro, tal como seleniuro o sulfuro, en el que al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 96%, al menos el 97%, al menos el 98% o al menos el 99% del agente activo se administra al sujeto en forma reducida.

La divulgación incluye además un procedimiento para reducir una lesión o tratar una enfermedad en un sujeto proporcionando a dicho sujeto una composición de la invención, en el que dicha composición se proporciona a dicho sujeto usando el dispositivo de la divulgación. En casos particulares, la lesión o enfermedad es cualquiera de las descritas en el presente documento, incluida, pero sin limitación, una lesión resultante de isquemia o reperusión. En casos particulares, la lesión es un infarto provocado por un ataque cardíaco o apoplejía, o insuficiencia cardíaca crónica. En otros casos, la lesión está provocada por inflamación. En determinados casos, la composición que comprende un compuesto de halógeno se proporciona a un sujeto usando un dispositivo descrito en el presente documento. En determinados casos en los que la composición que comprende un compuesto de halógeno también comprende un agente terapéutico adicional o en los que la composición que comprende un compuesto de halógeno se proporciona en combinación con una composición que comprende un agente activo adicional, tal como una forma reducida de un calcogenuro, la composición que comprende el compuesto de halógeno y/o la otra composición se proporcionan usando un dispositivo descrito en el presente documento.

Además, la divulgación también incluye un procedimiento para administrar una composición que comprende una forma reducida de un agente activo, en el que la composición comprende un compuesto de halógeno, a un paciente que lo necesite, comprendiendo el procedimiento:

contener la composición que comprende una forma reducida de agente activo en un depósito, estando configurado el depósito para mantener el agente activo en una forma reducida;

establecer una comunicación de fluido entre el depósito y el sujeto;

administrar un volumen predeterminado de la composición desde el depósito al sujeto en un entorno sustancialmente desprovisto de oxígeno.

En casos particulares, un dispositivo de la divulgación comprende: (1) una bolsa i.v. que comprende una composición de la divulgación, en el que dicha bolsa i.v. es impermeable al oxígeno; y (2) un tubo, en el que dicho tubo está acoplado en un primer extremo del tubo a la bolsa i.v. a través de un puerto de la bolsa i.v., o en el que dicho tubo puede acoplarse en un primer extremo del tubo a la bolsa i.v. a través de un puerto de la bolsa i.v., en el que dicho tubo está acoplado en un segundo extremo del tubo a una aguja o cánula, o en el que dicho tubo puede acoplarse en un segundo extremo del tubo a una aguja o cánula, en el que dicho dispositivo está contenido dentro de una bolsa que comprende un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno. En casos particulares, la bolsa i.v. y/o la bolsa comprenden uno o más polímeros impermeables al oxígeno descritos en el presente documento. En casos particulares, la bolsa es flexible, de forma que permita a un usuario acoplar el tubo a la bolsa i.v. y/o aguja mientras el dispositivo permanece sellado en la bolsa.

En casos particulares, un dispositivo de la divulgación comprende: (1) una bolsa i.v. que comprende una composición de la divulgación, en el que dicha bolsa i.v. es impermeable al oxígeno; y (2) un tubo, en el que dicho tubo está acoplado en un primer extremo del tubo a la bolsa i.v. a través de un puerto de la bolsa i.v., o en el que dicho tubo puede acoplarse en un primer extremo del tubo a la bolsa i.v. a través de un puerto de la bolsa i.v., en el que dicho tubo está acoplado en un segundo extremo del tubo a una aguja o cánula, o en el que dicho tubo puede acoplarse en un segundo extremo del tubo a una aguja o cánula, en el que dicho dispositivo está contenido dentro de una bolsa que comprende un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno. En casos

particulares, la bolsa i.v. y/o la bolsa comprenden uno o más polímeros impermeables al oxígeno descritos en el presente documento. En casos particulares, la bolsa es flexible, de forma que permita a un usuario acoplar el tubo a la bolsa i.v. y/o aguja mientras el dispositivo permanece sellado en la bolsa, y/para aplicar presión a la bolsa i.v. para comenzar el flujo de la composición a través del tubo hacia o a la aguja o cánula.

En casos particulares, un dispositivo de la divulgación comprende: (1) una jeringa que comprende una composición de la divulgación, en el que dicha jeringa es impermeable al oxígeno; y (2) una aguja o cánula, en el que dicha aguja o cánula está acoplada a la jeringa a través de un puerto de la jeringa, o en el que dicha aguja o cánula puede acoplarse a la jeringa a través de un puerto de la jeringa, en el que dicho dispositivo está contenido dentro de una bolsa que comprende un entorno de oxígeno reducido o desprovisto de oxígeno. En casos particulares, la jeringa y/o la bolsa comprenden uno o más polímeros impermeables al oxígeno descritos en el presente documento. En casos particulares, la bolsa es flexible, de forma que permita a un usuario acoplar la aguja o cánula a la jeringa mientras el dispositivo permanece sellado en la bolsa, y/para aplicar presión sobre la jeringa para comenzar el flujo de la composición estable en la aguja o cánula.

En casos particulares, el dispositivo comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

El yoduro de sodio mejora el resultado del infarto de miocardio

Este ejemplo demuestra que el yoduro de sodio (NaI) mejora el resultado en un modelo de ratón de ataque cardíaco mediante la reducción del tamaño del infarto.

Con el fin de examinar el efecto de NaI sobre el tamaño del infarto de miocardio en un modelo de ratón de ataque cardíaco, se realizó en ratones una ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda (ligadura de LAD). A los 55 minutos después del inicio de la isquemia, se inyectó vehículo (solución salina) o agente de ensayo (NaI) en la vena femoral de cada ratón. El músculo cardíaco se reperfundió liberando la ligadura 60 minutos después del inicio de la isquemia. Después de 2 horas de perfusión, se midió el tamaño del infarto por morfometría (figura 1). Se utilizaron cinco grupos de ratones en este estudio, incluidos un grupo de vehículo de solución salina (n=3) y cinco grupos de ensayo que recibieron 0,25 mg/kg (n=4), 0,5 mg/kg (n=5), 1 mg/kg (n=5) o 2 mg/kg (n=6) de NaI. Para asegurarse de que todos los animales del estudio se trataran de manera similar, se determinó el área de riesgo (AAR) como una proporción del ventrículo izquierdo (figura 1). El área de riesgo (AAR) y el tamaño del infarto (Inf) se midieron usando los colorantes específicos TTC y azul de Evans. Las imágenes procesadas se generaron de una manera no sesgada estableciendo umbrales constantes y permitiendo la generación por Photoshop® de imágenes que se cuantificaron para generar los datos presentados en la figura 1.

Estos resultados muestran que hubo disminuciones estadísticamente significativas en el tamaño del infarto cuando se comparó el grupo de solución salina con los cuatro grupos de ensayo que recibieron NaI (figura 1). Para cada dosificación sometida a ensayo, el tratamiento con NaI dio como resultado una reducción de aproximadamente el 70% en el tamaño del infarto en comparación con el vehículo solo.

Se realizó un ensayo adicional en las mismas condiciones pero usando un intervalo ampliado de concentración de NaI. Los resultados de este ensayo también muestran que hubo disminuciones estadísticamente significativas en el tamaño del infarto cuando se comparó el grupo de solución salina con los cuatro grupos de ensayo que recibieron NaI (figura 2).

Para determinar si el pretratamiento con NaI antes del ataque cardíaco mejora el resultado del ataque cardíaco, se realizaron experimentos de ligadura a pecho abierto en ratones en los que se inyectó vehículo (solución salina) o agente de ensayo (NaI) en la vena femoral de cada ratón 5 minutos o 48 horas antes del inicio de la isquemia. Se realizó después la ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda (ligadura de LAD), y se reperfundió el músculo cardíaco liberando la ligadura 60 minutos después del inicio de la isquemia. Después de 2 horas de perfusión, se midió el tamaño del infarto por morfometría tal como se ha descrito anteriormente (figura 3). Se utilizaron tres grupos de ratones en este estudio, incluidos un grupo de vehículo de solución salina (n=1) y dos grupos de ensayo que recibieron 1 mg/kg de NaI 5 minutos antes de la ligadura de LAD (n=4) o 1 mg/kg de NaI 48 horas antes de la ligadura de LAD (n=1).

Estos resultados muestran que hubo disminuciones estadísticamente significativas en el tamaño del infarto cuando se comparó el grupo de solución salina con ambos grupos de ensayo que recibieron NaI (figura 3). Para cada dosificación sometida a ensayo, el pretratamiento con NaI dio como resultado una reducción de aproximadamente el 70% en el tamaño del infarto en comparación con el vehículo solo.

Además, el efecto protector de NAI se confirmó mediante ecocardiografía, tal como se muestra en la figura 4. Se realizó una ecocardiografía transtorácica *in vivo* del ventrículo izquierdo (LV) usando un cabezal de barrido RMV de 30 MHz interconectado con un Vevo 770 (Visualsonics), y se obtuvieron imágenes de ecocardiografía bidimensional. El diámetro diastólico final (DED) del LV y el diámetro sistólico final (DES) del LV se midieron un día antes para obtener un valor inicial y una y 4 semanas después de la isquemia miocárdica y la reperusión. Se calcularon el porcentaje de acortamiento fraccional (FS) del LV y la fracción de eyección (EF) del LV.

Ejemplo 2 (Referencia)

El glutatión estabiliza el seleniuro

Para demostrar que el glutatión evita que el seleniuro se oxide, se prepararon disoluciones de seleniuro 50 mM en agua o GSH 150 mM y se observaron durante los 8 minutos inmediatamente posteriores a la preparación. En la figura 5, las formas oxidadas de seleniuro aparecen oscuras en las soluciones, mostrando claramente las muestras en glutatión niveles reducidos de oxidación en cada punto temporal.

Ejemplo 3 (Referencia)

Propiedades inmunosupresoras de compuestos de halógeno y calcogenuros

Para demostrar las propiedades inmunosupresoras del yoduro y seleniuro, se obtuvo sangre de dos donantes (A y B), y se purificaron las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de la sangre. Las PBMC se irradiaron con 3500 rad (Ax y Bx) o no (A y B). Se mezclaron PBMC irradiadas y no irradiadas de cada paciente (100.000 de cada uno) y se colocaron en medio de cultivo que contenía diversas cantidades de ciclosporina A (CSA, control positivo), yoduro (Yod), seleniuro (Sel) o únicamente el medio durante 5 días. Las cantidades específicas de cada compuesto se muestran en la figura 6. Después de esta incubación, las células se pulsaron con timidina tritiada durante 18 horas para determinar la cantidad de síntesis de ADN. Las células se lisaron, el lisado se filtró para atrapar el ADN en el filtro y los filtros se sometieron a recuento en un contador de centelleo. Se registraron las cantidades de tritio incorporado y se muestran en la figura 7. Las PBMC del donante A no mezcladas con otras células o mezcladas con PBMC irradiadas del donante A sirvieron como controles negativos; de forma similar para el donante B. El control positivo fue PBMC de A mezcladas con Bx o viceversa. Todas las concentraciones de seleniuro redujeron el marcaje a niveles de control. El yoduro a la concentración más alta redujo la cantidad de marcaje. Otros han mostrado que el grado de marcaje está directamente correlacionado con el grado de activación de células T. Los niveles bajos de marcaje se correlacionan con la inmunosupresión. Estos experimentos demuestran que el seleniuro y el yoduro tienen efectos inmunosupresores.

Ejemplo 4

El yoduro de sodio mejora el resultado del infarto de miocardio

Este ejemplo demuestra que el tratamiento con yoduro de sodio (NaI) en agua potable durante dos días antes del infarto inducido mejora el resultado en un modelo de ratón de ataque cardíaco.

Con el fin de examinar el efecto del pretratamiento con agua potable que contenía NaI sobre el tamaño del infarto de miocardio en un modelo de ratón de ataque cardíaco, se proporcionaron tres grupos de ratones con agua potable que contenía diversas concentraciones de yoduro para lograr dosificaciones de 0,07 mg/kg/día (agua potable normal) para el primer grupo; 0,77 mg/kg/día para el segundo grupo; o 7,07 mg/kg/día para el tercer grupo, durante dos días inmediatamente antes de la ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda (ligadura de LAD) para iniciar la isquemia. Se proporcionó a un cuarto grupo de ratones agua potable normal durante los dos días anteriores al inicio de la isquemia, pero 55 minutos tras el inicio de la isquemia se inyectó o bien vehículo (solución salina) o bien agente de ensayo (NaI) en la vena femoral de cada uno de estos ratones. Los músculos cardíacos de los ratones se reperfundieron después liberando las ligaduras 60 minutos después del inicio de la isquemia. Después de dos horas de reperusión, se midió el tamaño del infarto por morfometría (figura 1). Para asegurarse de que todos los animales del estudio se trataron de manera similar, se determinó el área de riesgo (AAR) como una proporción del ventrículo izquierdo (figura 8). El área de riesgo (AAR) y el tamaño del infarto (Inf) se midieron usando los colorantes específicos TTC y azul de Evans. Las imágenes procesadas se generaron de una manera no sesgada estableciendo umbrales constantes y permitiendo la generación por Photoshop® de imágenes que se cuantificaron para generar los datos presentados en la figura 8.

Estos resultados muestran que hubo disminuciones estadísticamente significativas en el tamaño del infarto cuando se comparó el grupo pretratado con agua normal con los grupos pretratados con agua que contiene concentraciones más altas de yoduro (figura 8). Estas disminuciones fueron algo menores o comparables a las observadas en ratones a los que se administró por vía intravenosa yoduro en el momento de la reperusión.

Ejemplo 5

El yoduro de sodio mejora la insuficiencia cardiaca crónica

Este ejemplo demuestra que el tratamiento con yoduro de sodio (NaI) mejora el resultado en un modelo de ratón de insuficiencia cardiaca crónica.

A fin de examinar el efecto del agua potable que contiene NaI sobre la insuficiencia cardiaca crónica tras el ataque cardiaco en un modelo de ratón, se proporcionaron a dos grupos de ratones agua potable que carecía de yoduro o agua potable que contenía yoduro a 0,77 mg/kg/día comenzando inmediatamente tras la ligadura a pecho abierto de la arteria coronaria descendente izquierda (ligadura de LAD) para iniciar la isquemia, y continuando hasta el final del estudio, que duró 12 semanas. Antes de la ligadura de LAD y 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas y 12 semanas después de la ligadura de LAD, los ratones se examinaron por ecocardiografía para determinar su fracción de eyección del ventrículo izquierdo y su acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo. Los resultados se muestran en la figura 9. Este estudio se repitió tal como se ha descrito anteriormente con más ratones, y los resultados combinados de ambos estudios se muestran en la figura 10.

Estos resultados muestran que hubo aumentos estadísticamente significativos en la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo en el grupo tratado con agua que contenía 0,77 mg/kg/día de yoduro en comparación con el grupo tratado con agua potable normal (figura 9). Estos resultados demuestran que el tratamiento puede usarse para tratar o prevenir la insuficiencia cardiaca crónica, incluida la insuficiencia cardiaca crónica tras infarto de miocardio.

Ejemplo 6

El yoduro de sodio es eficaz en el tratamiento del infarto agudo de miocardio

Este estudio demuestra la eficacia del yoduro de sodio, administrado a 1 mg/kg como un bolo i.v., en un modelo de rata de infarto agudo de miocardio (AMI) comparando los valores de troponina I cardiaca plasmática (cTpnI) a las 4 y 24 h y los tamaños del infarto de miocardio a las 24 h entre una cohorte de placebo que recibió solución salina solamente y sometida a 30 min de isquemia, una cohorte pre-acondicionada isquémica (5 min de isquemia/5 min de perfusión, 3x) sometida a 30 min de isquemia, y una cohorte de tratamiento que recibió 1 mg/kg de NaI como un bolo i.v. y sometida a 30 min de isquemia.

Procedimientos

Se sometieron ratas CD® IGS macho (300-450 g) a 30 minutos de oclusión de LAD seguida de 24-30 horas de perfusión. Se extrajeron 200-400 µl de sangre a las 4 y 24-30 horas después de la perfusión para las mediciones de cTpnI en plasma mediante EIA. Después de la extracción de sangre a las 24-30 horas, la LAD se volvió a ocluir, y el corazón se extirpó después de la administración i.v. de azul de Evans. Los corazones se congelaron durante la noche, se seccionaron y se tiñeron con cloruro de trifeniltetrazolio para el posterior análisis de infarto ciego.

Preparación animal y cirugía

Las ratas se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina (100 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente) y se mantuvieron con isoflurano al 2-3% en oxígeno médico al 100% después de la intubación con una vaina de angiocatéter de calibre 16 (catéter i.v. Terumo® Surflo, 16Gx2", VWR N° de cat. TESR-OX1651CA). Los animales se ventilaron usando un respirador para animales pequeños Harvard Apparatus Modelo 683 equipado con un cilindro de 5 cc a un volumen de corriente de 1,5-2,0 ml/carrera y una velocidad respiratoria de 105 carreras/min. Con la rata tumbada en su lado derecho, se extrajo piel de animal del área quirúrgica con una maquinilla y después se limpió con almohadillas de alcohol. El latido del corazón se visualizó a través de la pared torácica y se realizó una incisión dorsoventral en la pared torácica izquierda directamente sobre el corazón palpitante. La fascia subyacente se diseccionó para revelar las costillas y los músculos intercostales. Después se realizó una toracotomía izquierda en el 4º espacio intercostal y las costillas se separaron usando retractores alm (Fine Science Tools N° de cat. 17008-07). El pericardio se abrió cuidadosamente y se usó para mantener los pulmones y el timo fuera del campo quirúrgico. Se visualizó la arteria coronaria descendente anterior izquierda, y se hizo pasar una sutura de proleno 5-0 con una aguja ahusada RB-2 (Ethicon N° de cat. 8710H) por debajo dos veces en el límite del apéndice auricular izquierdo para rodear completamente la arteria. Los extremos de la sutura se pasaron a través de un tubo de 1 cm de longitud de PU-50, y se indujo isquemia apretando la sutura contra el tubo y asegurándolo en su lugar con hemostatos. La isquemia se verificó mediante confirmación visual de cianosis y acinesia en la pared ventricular izquierda. La perfusión se realizó retirando los hemostatos y levantando el tubo de la pared ventricular, aflojando de este modo la sutura alrededor de la LAD. La perfusión se confirmó mediante visualización la reversión de la cianosis en la pared ventricular. La sutura alrededor de la LAD se dejó en su lugar, y el pecho se cerró después volviendo a aproximar los bordes de las costillas y cosiendo la musculatura con una sutura de seda 5-0 continua. A medida que se colocaba la última sutura, los pulmones se sobreinflaron transitoriamente obstruyendo la rama espiratoria del respirador durante 3-4 ciclos para expulsar aire de la cavidad torácica. Después, la sutura se apretó para sellar la cavidad torácica, la fascia sobre las costillas y los músculos

intercostales se cerró por sutura con seda 5-0, y la piel se cerró por sutura con seda 5-0. Después, la anestesia se desconectó, y el animal se retiró del respirador una vez que se reanudó la respiración espontánea. El tubo endotraqueal se retiró una vez que el animal recuperó la conciencia. A lo largo de todo el procedimiento quirúrgico, los animales estaban en una almohadilla de agua circulante calentada y bajo una lámpara de calor para mantener la temperatura corporal central. Después de la recuperación, todos los animales permanecieron en jaulas bajo lámparas de calor hasta la extracción de sangre de 4 horas, momento en el que se colocaron de nuevo en las instalaciones de alojamiento de animales.

Preparación de la muestra de plasma y EIA de cTpnI

Bajo anestesia con isoflurano (3% para inducción, 2% para mantenimiento), se recogieron extracciones de sangre de 4 h (mediante sangrado de la cola para animales aún sin tratar y de la arteria carótida para animales precateterizados) en tubos separadores de plasma microtainer heparinizados (VWR N° de cat. VT365985) mientras se recogieron extracciones de 24-30 h de un catéter de arteria carótida (precateterizados de Charles River) o un catéter de vena yugular (implantado en animales aún sin tratar antes de abrir la pared torácica y volver a ocluir la LAD). La sangre se centrifugó a 10.000+ rpm durante 5 min, y el plasma se transfirió a un tubo de microcentrífuga de 0,5 ml y se almacenó a -20 °C.

Se midió la troponina I cardíaca en un total de 51 muestras de plasma (26 muestras de 4 h y 25 muestras de 24-30 h) que se ejecutaron a diluciones 1:50 en un ELISA de alta sensibilidad de troponina I cardíaca de rata (Kamiya Biomedical Company, N° de cat. KT-639) según las instrucciones del fabricante.

Análisis morfométrico

Después de las extracciones de sangre a las 24 h, la pared torácica se volvió a abrir a través de la incisión del día anterior, y la LAD se volvió a ocluir usando la sutura de prolono que se dejó en su lugar alrededor de la LAD el día anterior. Una vez observada visualmente la isquemia, se administró una disolución de azul de Evans al 10% por vía i.v. (a través de cánula carótida o yugular) hasta que el área perfundida del corazón se volvió azul, y después se extirpó el corazón de la cavidad torácica. Las aurículas, las válvulas, los vasos grandes y el ventrículo derecho se recortaron después de un enjuague completo en agua, y el ventrículo izquierdo se enjuagó brevemente de nuevo con agua, se envolvió en celofán y se congeló durante la noche a -20 °C. A continuación, el ventrículo izquierdo se cortó en seis cortes de 2 mm de espesor y se incubó en 1,5 ml de TTC al 1% en PBS durante 20 min a 37 °C. A continuación, se obtuvieron imágenes de las superficies apical y basal de cada corte en un Nikon DSL 3200 equipado con una macrolente. El análisis del infarto fue cegado con respecto al tratamiento.

Resultados

Los niveles plasmáticos de troponina fueron sistemáticamente inferiores en los animales tratados con yoduro de sodio que en los tratados con placebo (figura 10). Además, los infartos fueron más pequeños en los animales tratados con yoduro de sodio en comparación con los tratados con placebo (figura 11), mientras que los infartos en la cohorte de preacondicionamiento isquémico mostraron solo tendencias no significativas en el tamaño reducido en comparación con el placebo. Estos datos demuestran que la administración de yoduro es eficaz en el tratamiento de AMI.

Ejemplo 7 (Referencia)

Tratamiento de enfermedades humanas con agentes reductores elementales

Una diversidad de enfermedades humanas se asocian con la formación de especies reactivas de oxígeno que causan peroxidación lipídica y carbonilación de proteínas, incluidas aquellas enfermedades que se muestran en los ejemplos anteriores que se benefician del tratamiento con yoduro (o sulfuro o seleniuro). Estas modificaciones químicas de los biopolímeros desempeñan un papel causal en la pérdida de células dando como resultado enfermedad y la muerte. Por consiguiente, otras enfermedades asociadas con la formación de especies reactivas de oxígeno también pueden tratarse usando yoduro u otro agente reductor elemental (ERA), incluido cualquiera de los descritos en el presente documento, por ejemplo, sulfuro o seleniuro. Las siguientes enfermedades se prueban en modelos animales o ex vivo de enfermedad humana para demostrar los resultados esperados cuando los animales o tejidos se tratan con yoduro u otro ERA tal como sulfuro o seleniuro. Todos los estudios incluyen tratamiento intravenoso con ERA.

Trasplante renal

Se extraen los riñones de perros y cerdos, se almacenan durante 24 horas y después se trasplantan a un animal, que carece de un segundo riñón y, por lo tanto, depende de la función del riñón trasplantado. Se espera que los ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro y seleniuro, aumenten la funcionalidad del riñón almacenado, estableciendo que los ERA pueden usarse para mejorar el trasplante de riñón humano.

Enfermedad de injerto contra huésped

5 Se irradian ratones y perros para destruir las células madre de la médula ósea (BMSC) y se trasplantan BMSC de donantes no coincidentes en los animales irradiados en ausencia de tratamiento con ciclosporina A. Se espera que los ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro y seleniuro, funcionen como ciclosporina y permitan que la médula no relacionada se injerte sin rechazo del injerto y pérdida de vida.

Enfermedad vascular periférica

10 Los ratones se someten a cirugía para evitar el flujo sanguíneo femoral hacia las extremidades posteriores. Se espera que el tratamiento con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro, dos veces al día durante 2 semanas después de la cirugía mejore permanentemente el flujo sanguíneo.

Pérdida de audición inducida por ruido

15 Los ratones se exponen a ruido fuerte y después se tratan por vía intravenosa con un ERA, tal como yoduro, seleniuro o sulfuro. Se espera que el tratamiento con el ERA mejore el resultado en comparación con los animales de control no tratados, es decir, que dé como resultado una disminución de la pérdida de audición.

Apoplejía isquémica aguda

20 Las ratas expuestas a pérdida temporal de flujo sanguíneo al cerebro se reperfusiónan al mismo tiempo que se tratan con un ERA, tal como yoduro, sulfuro o seleniuro. Se espera que el tratamiento con el ERA reduzca el daño tisular provocado por la pérdida de flujo sanguíneo y reduzca la lesión isquémica-por reperfusión.

Infarto agudo de miocardio

25 La arteria coronaria descendente anterior izquierda de los animales (ratones, ratas y conejos) se liga temporalmente para imitar un ataque cardíaco. En el punto de reperfusión, se infunde un ERA tal como yoduro, sulfuro o seleniuro. Este tratamiento disminuye el daño al corazón y mejora la función cardíaca.

Nefropatía inducida por contraste

35 Los ratones se tratan con un agente de contraste en condiciones que inducen lesión renal para modelar el tipo de lesión experimentada frecuentemente por pacientes que se exponen a un agente de contraste intravenoso en el curso de la formación de imágenes vasculares. Se espera que el tratamiento con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro, reduzca el daño y mejore la función renal.

Anemia de células falciformes

40 Los ratones que portan hemoglobina mutante específica padecen hemólisis de glóbulos rojos y daño vascular similares a los encontrados en pacientes con anemia de células falciformes. El daño en estos ratones se exagera por la exposición hipóxica aguda. Estos ratones se tratarán con un ERA tal como sulfuro, seleniuro o yoduro en presencia o ausencia de exposición hipóxica aguda, y se espera que el tratamiento con el ERA los proteja de este daño.

Íleo posoperatorio

50 La cirugía peritoneal está asociada con una recuperación extendida debido a un periodo en el que hay una falta de peristalsis intestinal. Dicha falta de peristalsis se induce en ratones, y los ratones se tratan después con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro. Se espera que el ERA acorte/elimine esta falta de peristalsis tras la cirugía.

Lesión pulmonar inducida por radiación

55 El tratamiento con radiación en el curso de la terapia contra el cáncer a veces da como resultado una lesión pulmonar involuntaria. Se irradian ratones para generar lesión pulmonar. Se administra un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro, a los ratones antes y después de la irradiación. Se espera que el tratamiento con el ERA disminuya la lesión pulmonar.

Lesión pulmonar inducida por respirador

60 La ventilación pulmonar es de gran valor para algunos pacientes; sin embargo, la ventilación puede dañar el pulmón. Los ratones se exponen a lesión por ventilación con o sin tratamiento con un ERA tal como yoduro, sulfuro o seleniuro. Se espera que el tratamiento con ERA disminuya la lesión pulmonar.

Infección por Salmonella

5 La infección bacteriana con Salmonella puede ser mortal. Los ratones se infectan con Salmonella y se tratan con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro. Se espera que el ERA suprima las respuestas inmunitarias e inflamatorias, mejorando de este modo la supervivencia.

Retinopatía

10 Se cree que la pérdida de células en la retina proviene de especies reactivas de oxígeno. Los ERA son antioxidantes. Se tratan ratas con afecciones que causan retinopatía que modela la degeneración retiniana humana y se tratan con un ERA tal como yoduro, sulfuro o seleniuro. Se espera que el tratamiento con el ERA mejore la viabilidad de las células retinianas.

Conservación de órganos

15 El trasplante de órganos implica una pérdida temporal del flujo sanguíneo. Órganos explantados de cerdos donantes se perfunden *ex vivo* con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro, en solución de conservación antes de trasplantarse a un cerdo receptor. Se espera que el tratamiento con el ERA mejore el funcionamiento del
20 órgano una vez que se trasplanta al receptor.

Encefalopatía hipóxica-isquémica

25 La pérdida temporal del flujo sanguíneo, seguida de reperusión puede dar como resultado un daño cerebral permanente. Se tratan hurones recién nacidos con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro, en condiciones que imitan este daño cerebral. Se espera que el tratamiento con el ERA al nacer disminuya el daño cerebral.

Epilepsia

30 La epilepsia está asociada con convulsiones que provocan una actividad metabólica excesiva en el cerebro y daños. El tratamiento con ERA disminuye la tasa metabólica. Las ratas se tratan con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o seleniuro, en condiciones que modelan convulsiones epilépticas y daño cerebral. Se espera que el tratamiento con ERA de ratas que padecen convulsiones disminuya el daño cerebral.

Injerto de células madre

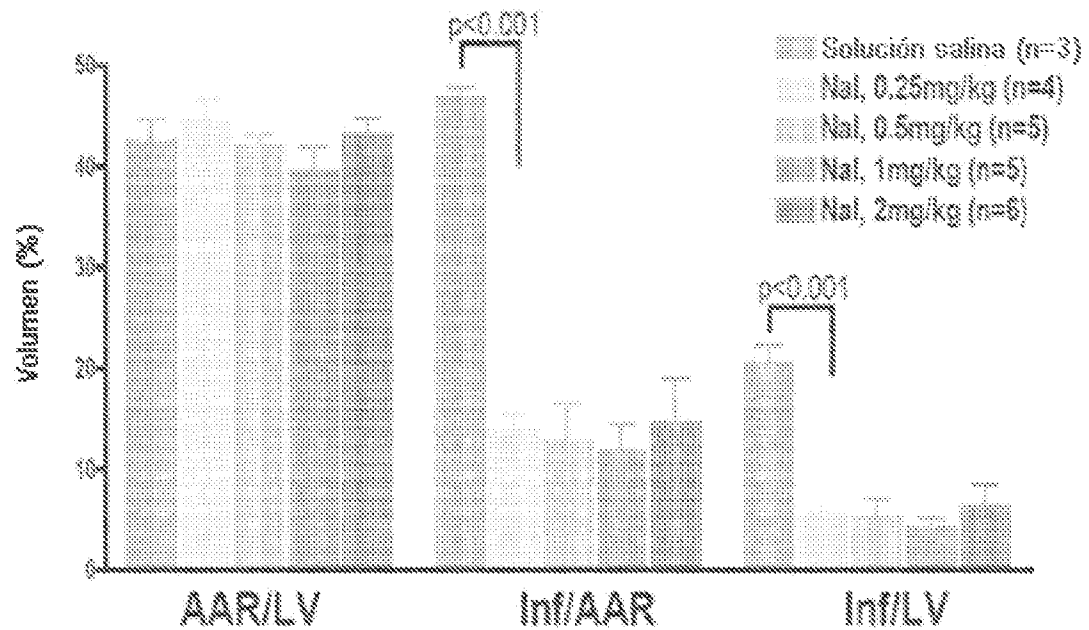
35 El trasplante de células madre da como resultado daño oxidativo y pérdida de muchas de las células. Los cardiomiocitos se trasplantan en corazones de ratas dañados, y las células y los animales se tratan con un ERA, por ejemplo, yoduro, sulfuro o sulfuro, o se dejan sin tratar. Se espera que el tratamiento de las células madre y
40 los animales receptores con un ERA mejore el injerto de células madre.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende yoduro de sodio (NaI) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de una lesión isquémica o una lesión por reperfusión de tejido en un sujeto, en la que la composición farmacéutica se proporciona al sujeto por vía parenteral u oral.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la lesión isquémica o la lesión por reperfusión es, o está provocada por, un ataque cardíaco.
3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en la que la lesión isquémica o la lesión por reperfusión es un infarto provocado por el ataque cardíaco.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la lesión isquémica o la lesión por reperfusión es un infarto de miocardio.
- 20 5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que dicha composición se proporciona al sujeto en una cantidad suficiente para aumentar la concentración sanguínea de yoduro en el sujeto en al menos el 500% durante al menos algún tiempo.
6. La composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicho yoduro de sodio (NaI) se proporciona al sujeto en una cantidad de 0,05 mg/kg a 10 mg/kg, opcionalmente de 0,1 mg/kg a 5 mg/kg, opcionalmente aproximadamente 1 mg/kg.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición se proporciona al sujeto antes de la reperfusión.
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende yoduro de sodio (NaI), para su uso en la prevención de insuficiencia cardíaca crónica después de un ataque cardíaco en un sujeto.

DIBUJOS

Figura 1



Media	42.67	44.68	42.12	39.61	43.25	46.89	13.95	12.86	11.88	14.68	20.68	5.725	5.42	4.936	6.5
Error est.	1.968	1.902	0.86	2.24	1.537	0.897	1.518	3.337	2.548	4.336	1.601	0.33	1.548	0.801	1.972

Figura 2

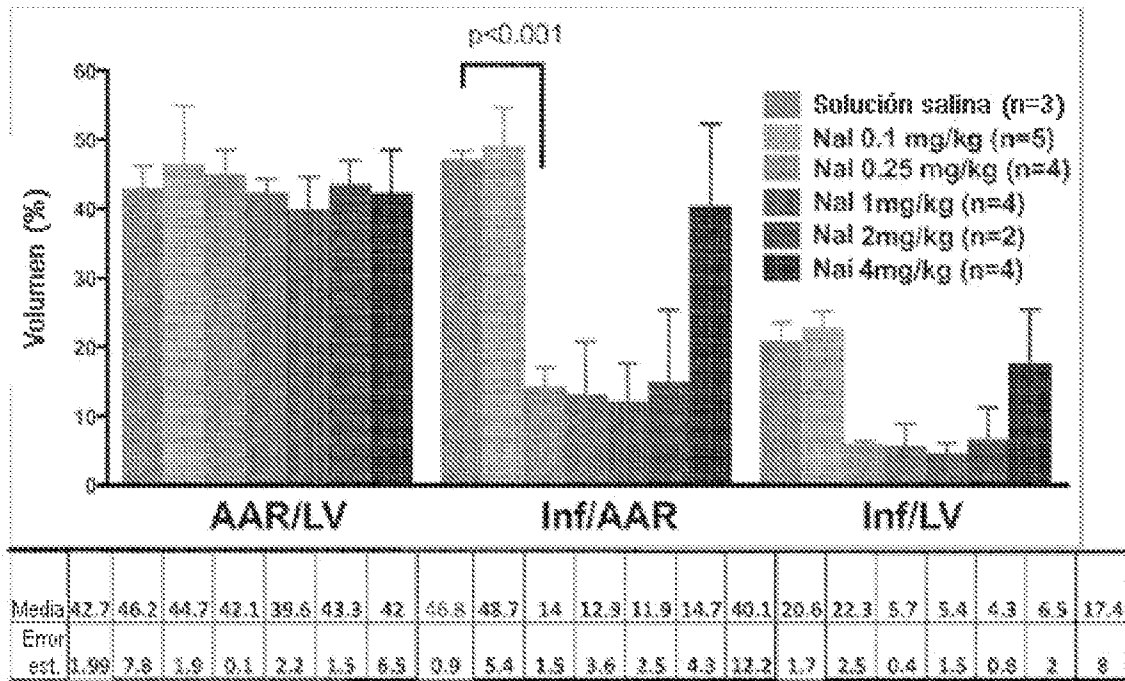


Figura 3

Yoduro de sodio en MI
(60 min de isquemia, 2 h de reperusión)

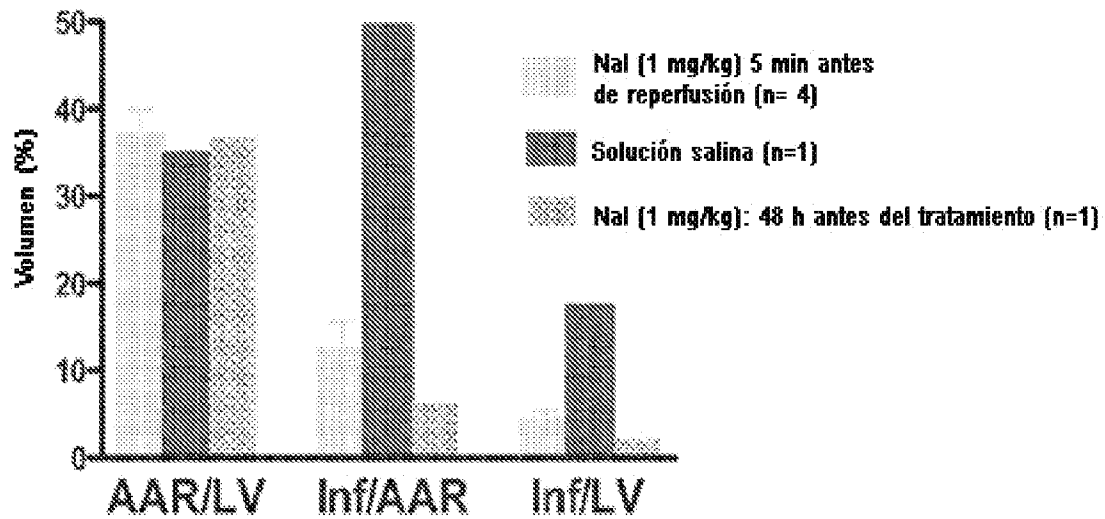


Figura 4

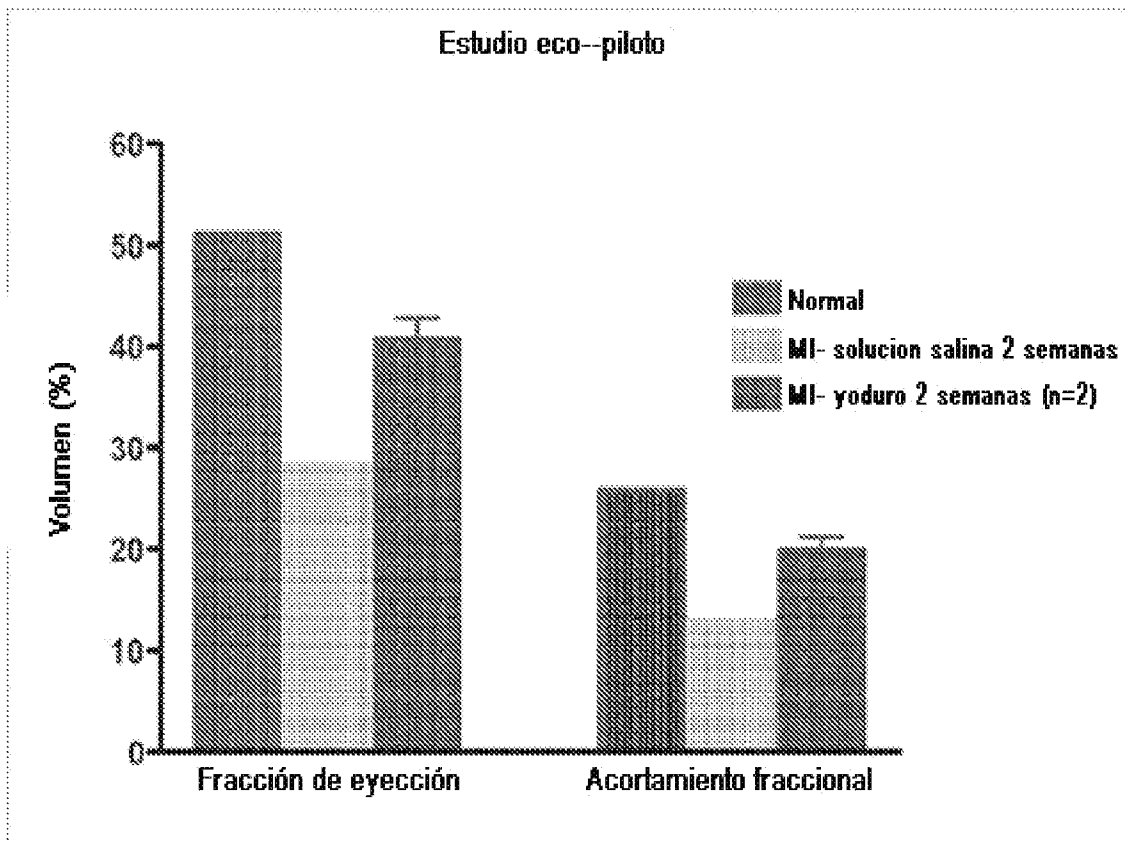
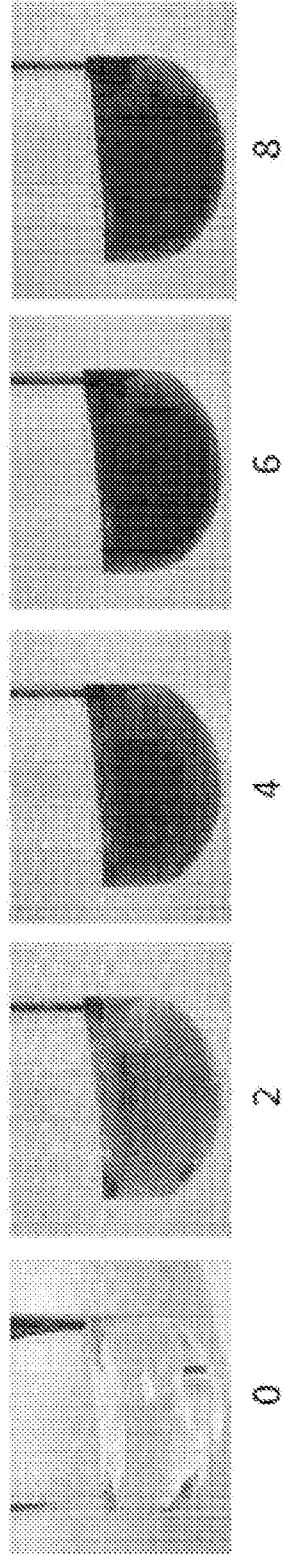


Figura 5

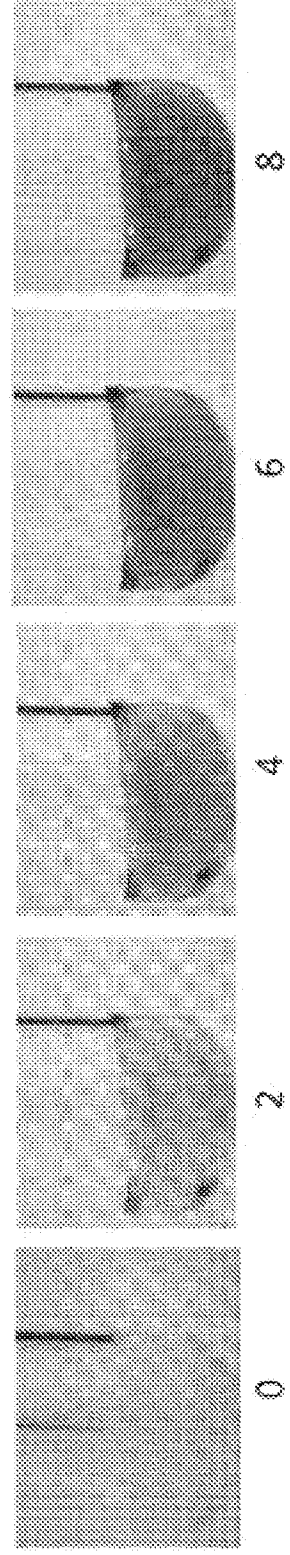
minutos seleniuro 50 mM en

agua



A.

GSH 150 mM



B.

Figura 6

Experimento MLC - Efectos de yoduro y seleniuro sobre MLCreactividad

Fecha 21/02/13

Donante A = 20 ml de sangre hep. Rendimiento: $1.5 \times 10^6 = 30$ mill.

crioconservar

Donante B = 20 ml de sangre hep. Rendimiento: $2.2 \times 10^6 = 44$ mill.

crioconservar

Donante A	PEMC	Sin irradiación	A	requeridos	Mínimo	
88 882 (OMV*, AD+)		1800 rad	Ax	requeridos	27	mill.

Donante B	PEMC	Sin irradiación	B	requeridos	27	mill.
TL 2638		1800 rad	Bx	requeridos	27	mill.

100.000 PEMC (posilio particulado por donante)

1	A+ medio	B+ medio	A + Ax	B + Bx
	0	0	0	0
2	A + Bx	A + Bx	A + Bx	A + Bx
	0	Yoduro 1	Yoduro 2	Yoduro 3
3	A + Bx	A + Bx	A + Bx	A + Bx
	CSP	Seleniuro 1	Seleniuro 2	Seleniuro 3
4	B + Ax	B + Ax	B + Ax	B + Ax
	0	Yoduro 1	Yoduro 2	Yoduro 3
5	B + Ax	B + Ax	B + Ax	B + Ax
	CSP	Seleniuro 1	Seleniuro 2	Seleniuro 3

Fármaco	Concentración final
CSP	200 µg/ml.
Yoduro 1	20 µg/ml.
Yoduro 2	2 µg/ml.
Yoduro 3	0.2 µg/ml.
Seleniuro 1	4 µg/ml.
Seleniuro 2	0.4 µg/ml.
Seleniuro 3	0.04 µg/ml.

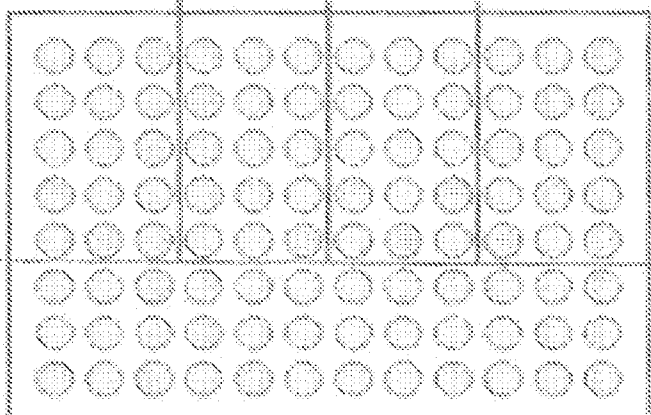
1	
2	
3	
4	
5	

Figura 6 (continuación)

Medios:
 RPMI/hpes (CI 100 mM)
 Penicestrep
 L-glutamina
 10% de suero humano

Inoculación: 8 células
 Inicio: 21/02/13 Jueves
 Puleo: 26/02/13 Martes (16 horas)
 Recogida: 27/02/13 Miércoles

PBMC requeridas	sin irad.	irad.		sin irad.	irad.
A	0.3 mill.	0.3 mill.	8	0.3 mill.	0.3 mill.
A	1.2 mill.		8		1.2 mill.
A	1.2 mill.		8		1.2 mill.
A		1.2 mill.	8	1.2 mill.	
A		1.2 mill.	8	1.2 mill.	
PBMC (mill.)	2.7	2.7		2.7	2.7

Plaquear células en 100 ul de medio (total) = cada A o B 50 ul ($4 \times 10^6/\text{ml}$)

Añadir 100 ul de medio \pm fármaco (2x)

Premezcla (2X)

Fármaco	2X concentración	2 ml de premezcla
CSP (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ \rightarrow 50 ng/ μL)	400 ng/ml	800 ng = 16 μL
Yoduro 1	40 $\mu\text{g}/\text{ml}$	
Yoduro 2	4 $\mu\text{g}/\text{ml}$	dilución en serie 1:10
Yoduro 3	0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$	dilución en serie 1:10
Seleniuro 1	8 $\mu\text{g}/\text{ml}$	
Seleniuro 2	0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$	dilución en serie 1:10
Seleniuro 3	0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$	dilución en serie 1:10

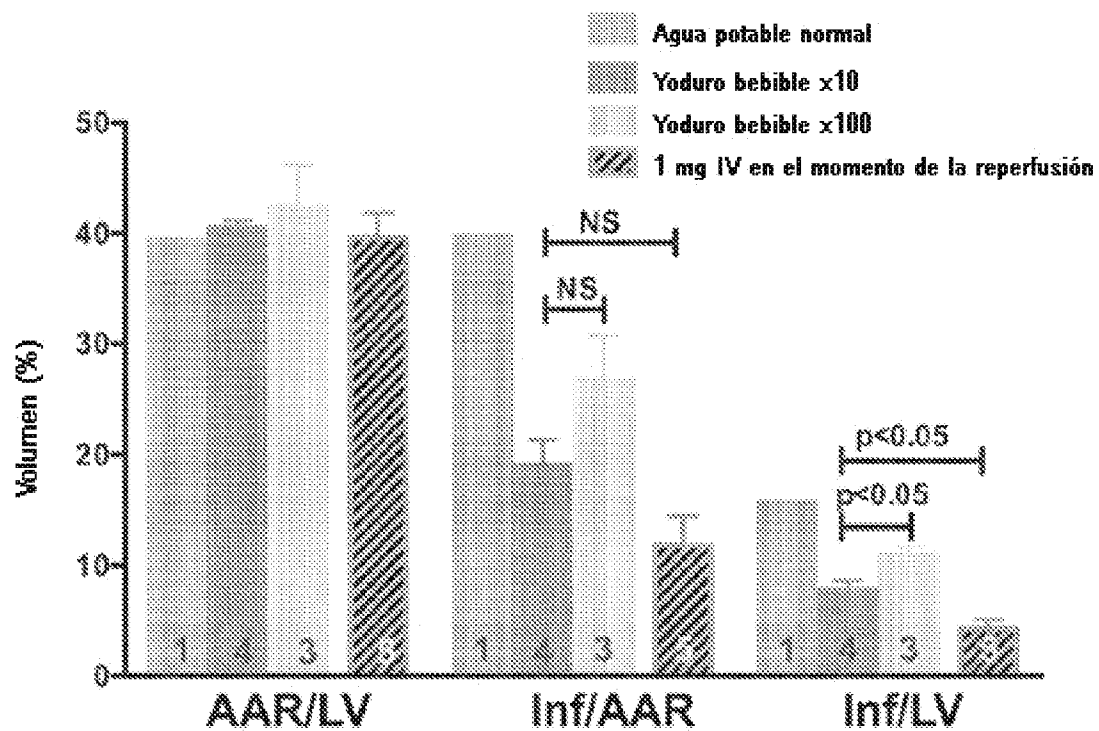
Figura 7

placa 1				
PBMC	Estimulador	Fármaco	Media de com (triplicado)	
A	0 (Medio)	0	670	Control neg.
A	Ax	0	487	Control neg.
A	Bx	0	13495	Control pos.
A	Bx	CSA	962	
A	Bx	Yod (20 ug/mL)	6344	
A	Bx	Yod (2 ug/mL)	64012	
A	Bx	Yod (0.2 ug/mL)	52145	
A	Bx	Sel (4 ug/mL)	234	
A	Bx	Sel (0.4 ug/mL)	248	
A	Bx	Sel (0.04 ug/mL)	182	
B	Medio	0	645	Control neg.
B	Bx	0	1246	Control neg.
B	Ax	0	45718	Control pos.
B	Ax	CSA	625	
B	Ax	Yod (20 ug/mL)	12433	
B	Ax	Yod (2 ug/mL)	101335	
B	Ax	Yod (0.2 ug/mL)	93274	
B	Ax	Sel (4 ug/mL)	208	
B	Ax	Sel (0.4 ug/mL)	581	
B	Ax	Sel (0.04 ug/mL)	183	

Figura 7 (continuación)

placa 2				
PBMC	Estimulador	Fármaco	Media de cpm (triplicado)	
A	0 (Medio)	0	467	Control neg.
A	Ax	0	540	Control neg.
A	Bx	0	16076	Control pos.
A	Bx	CSA	574	
A	Bx	Yod (20 ug/ml)	7720	
A	Bx	Yod (2 ug/ml)	57632	
A	Bx	Yod (0.2 ug/ml)	32433	
A	Bx	Sel (4 ug/ml)	269	
A	Bx	Sel (0.4 ug/ml)	762	
A	Bx	Sel (0.04 ug/ml)	521	
B	Medio	0	1195	Control neg.
B	Bx	0	1245	Control neg.
B	Ax	0	87108	Control pos.
B	Ax	CSA	633	
B	Ax	Yod (20 ug/ml)	7784	
B	Ax	Yod (2 ug/ml)	99606	
B	Ax	Yod (0.2 ug/ml)	103193	
B	Ax	Sel (4 ug/ml)	246	
B	Ax	Sel (0.4 ug/ml)	571	
B	Ax	Sel (0.04 ug/ml)	1183	

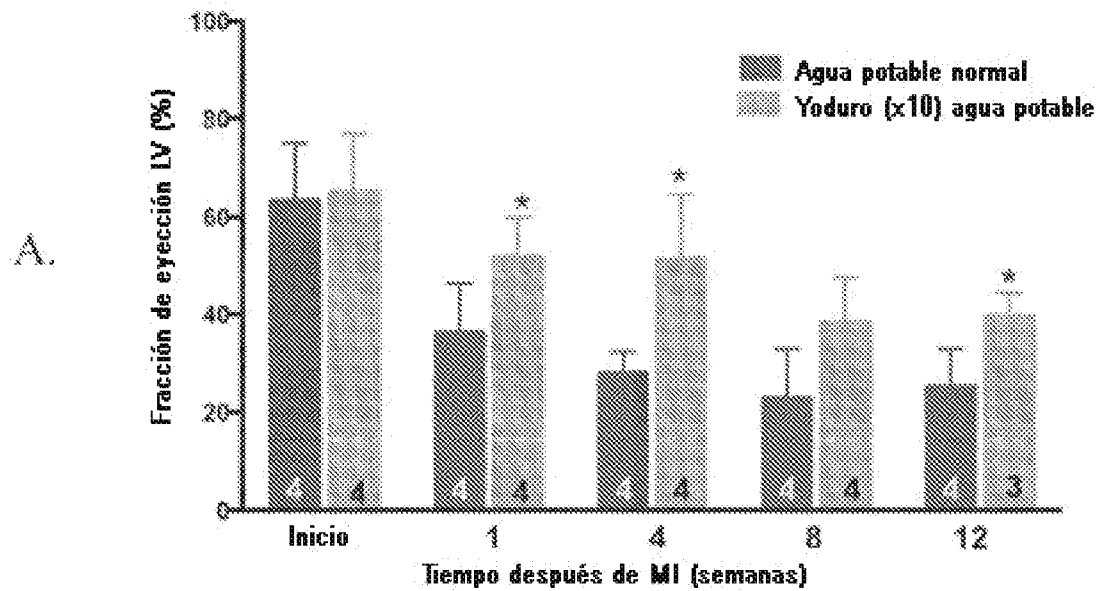
Figura 8



Agua potable normal + alimento normal	0.07mg/kg
Yoduro x10 agua + alimento normal	0.77mg/kg
Yoduro x100 agua + alimento normal	7.07mg/kg
Administración IV en el momento de la reperfusión	1mg/kg

Figura 9

Fracción de eyección LV



Acortamiento fraccional LV

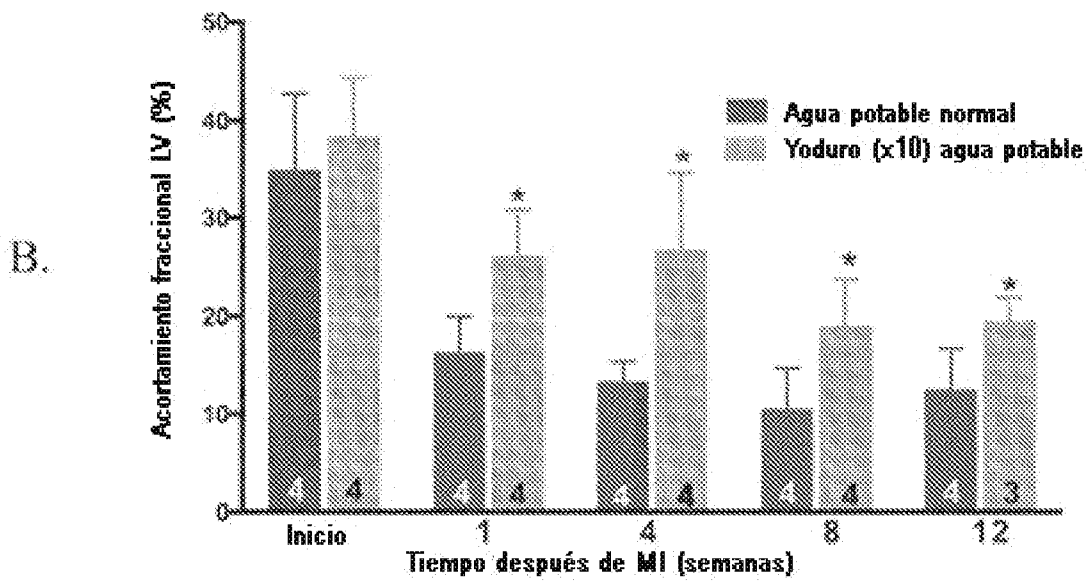
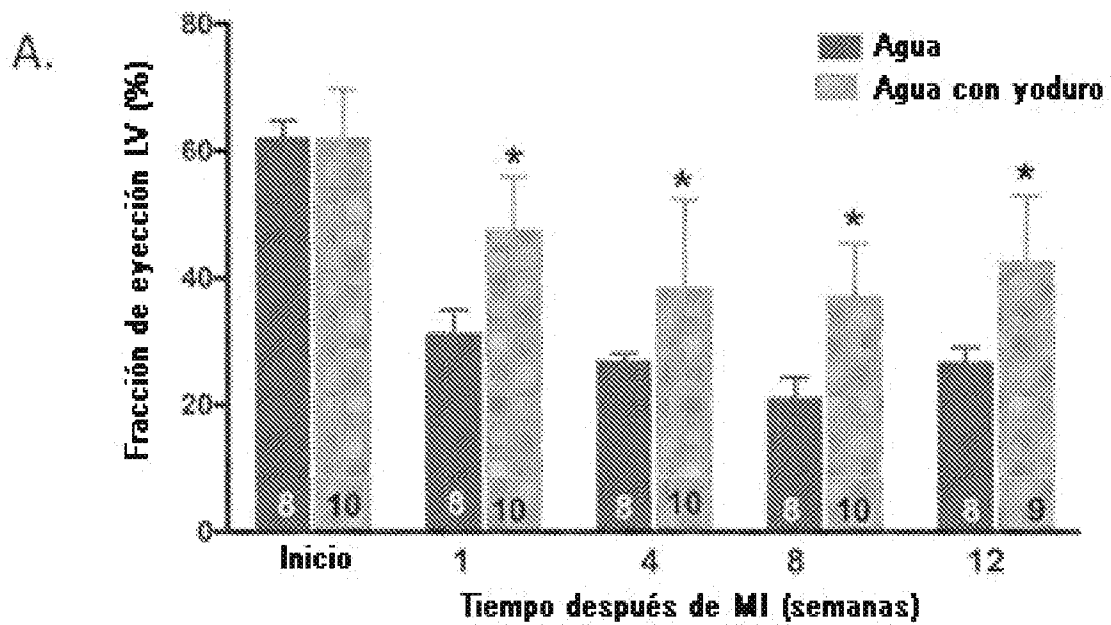


Figura 10

EF



FS

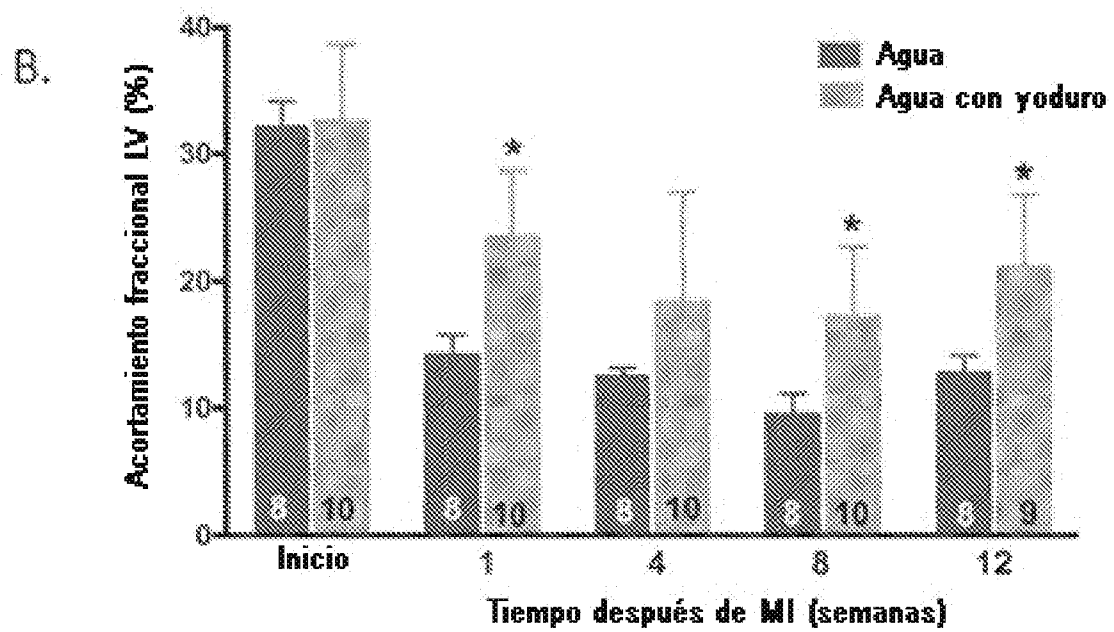


Figura 11

Mediciones de troponina I cardiaca en plasma

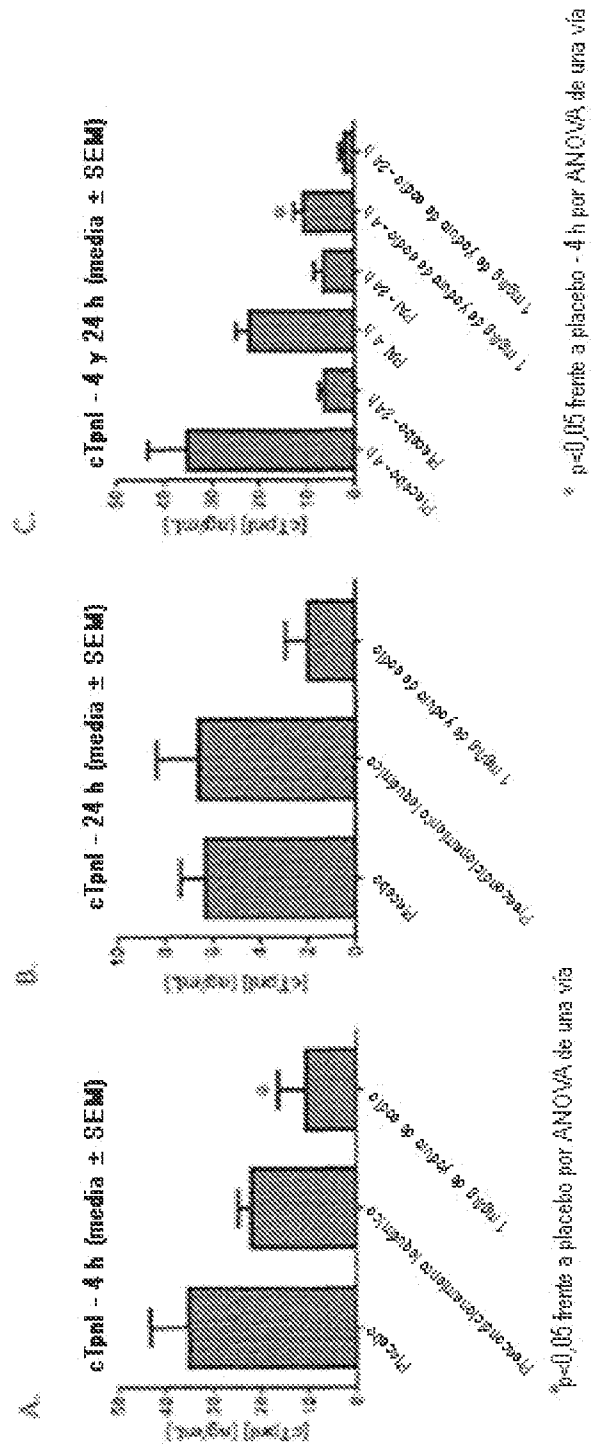


Figura 12

Morfometría cardiaca

