

B

TRADUZIONE DEL TESTO INTEGRALE DEL BREVETTO EUROPEO

N. 3756650 DAL TITOLO:

**“FORMULAZIONI DI (+)-2-[1-(3-ETOSSI-4-METOSI-FENIL)-2-METANSOLFONIL-ETIL]-4-ACETIL AMMINOISOINDOLIN-1,3-DIONE”**

\*\*\* \*\*

DESCRIZIONE

### **1. CAMPO**

Nel presente documento sono fornite composizioni farmaceutiche comprendenti (+)-2-[1-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-metansolfonil-etil]-4-acetilamminoisoindolin-1,3-dione. Tali composizioni farmaceutiche sono anche fornite nel presente documento per l'uso come medicinali.

### **2. STATO DELL'ARTE**

Le sostanze farmaceutiche vengono solitamente somministrate come parte di una formulazione in combinazione con uno o più altri agenti che svolgono funzioni farmaceutiche varie e specializzate. Formulazioni farmaceutiche di vari tipi possono essere realizzate attraverso l'uso selettivo di eccipienti farmaceutici. Poiché gli eccipienti farmaceutici hanno varie funzioni e contribuiscono alle formulazioni farmaceutiche in molti modi differenti, ad esempio solubilizzazione, diluizione, addensamento, stabilizzazione, conservazione, colorazione,

aromatizzazione, ecc. Le proprietà che sono comunemente considerate quando si formula una sostanza farmaceutica attiva includono biodisponibilità, facilità di produzione, facilità di somministrazione e stabilità della forma farmaceutica. A causa delle proprietà variabili della sostanza farmaceutica attiva da formulare, formulazioni farmaceutiche richiedono tipicamente eccipienti farmaceutici che sono personalizzati in modo univoco sulla sostanza farmaceutica attiva al fine di ottenere proprietà fisiche e farmaceutiche vantaggiose.

(+)-2-[1-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-metansolfonil-etil]-4-acetilamminoisoindolin-1,3-dione ("Composto A") è un composto con attività antinfiammatoria in sviluppo clinico per il trattamento di una varietà di condizioni infiammatorie croniche. Farmacologicamente, il Composto A blocca la degradazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) tramite inibizione dell'enzima fosfodiesterasi di tipo IV (PDE4), dando come risultato un aumento di cAMP in cellule esprimenti PDE4 inclusi monociti, cellule T e neutrofili. I dati del saggio enzimatico che usano enzima PDE4 purificato da cellule monocitiche umane U937 indicano che il Composto A ha una  $IC_{50}$  di PDE4 di circa 74 Nm. Il Composto A e metodi per la sua sintesi sono descritti, ad esempio, nel brevetto statunitense n. 6,962,940.

A causa delle sue proprietà farmacologiche diversificate, il Composto A è utile per trattare, prevenire e/o gestire varie malattie o

B

disturbi. Perciò, sussiste la necessità di formulazioni farmaceutiche del Composto A aventi proprietà fisiche e farmaceutiche vantaggiose.

US 2007/0155791 A1 è stato descritto come segue: *“Methods of treating cutaneous lupus in a human are disclosed. Specific methods encompass the administration of (+)-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-ethyl]-4-acetylaminoisoindoline-1,3-dione, 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidyl))-isoindoline-1,3-dione (ACTIMID(TM)), 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidine-2,6-dione (REVLIMID(R)), or cyclopropyl 2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-oxoisoindolin-4-yl}carboxamide, alone or alternatively, in combination with a second active agent”* [Sono divulgati metodi per trattare lupus cutaneo in un essere umano. Metodi specifici comprendono la somministrazione di (+)-2-[1-(3-etossi-4-metossifenil)-2-metilsolfoniletil]-4-acetilamminoisoindolin-1,3-dione, 4-(ammmino)-2-(2,6-diosso(3-piperidil))-2,6 isoindolin-1,3-dione (ACTIMID(TM)), 3-(4-ammmino-1-osso-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-dione (REVLIMID(R)) o ciclopropil 2-[(1S)-1-(3-etossi-4-metossifenil)-2-(metilsolfonil)etil]-3-ossoisoindolin-4-il}carbrossammide da solo o, in alternativa, in combinazione con un agente attivo secondario].

### **3. SOMMARIO**

Nel presente documento sono fornite composizioni farmaceutiche di (+)-2-[1-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-metansolfonil-etil]-4-acetilamminoisoindolin-1,3-dione (“Composto A”) o un suo sale

farmaceuticamente accettabile. Nel presente documento vengono anche fornite tali composizioni farmaceutiche per l'uso in metodi per trattare, gestire o prevenire malattie e condizioni come, ma senza limitazioni, cancro, dolore, degenerazione maculare, una malattia della pelle, un disturbo polmonare, un disturbo correlato ad amianto, una malattia parassitaria, un disturbo di immunodeficienza, un disturbo del SNC, lesione del SNC, aterosclerosi, un disturbo del sonno, emoglobinopatia, anemia, una malattia infiammatoria, una malattia autoimmune, una malattia virale, una malattia genetica, una malattia allergica, una malattia batterica, una malattia neovascolare oculare, una malattia neovascolare coroideale, una malattia neovascolare retinica e rubeosi, usando il Composto A, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, nelle composizioni farmaceutiche descritte nel presente documento.

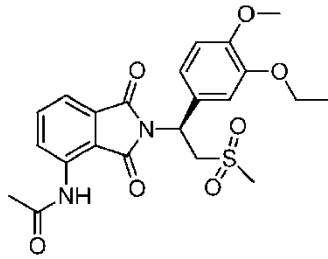
Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione sono definite nelle rivendicazioni allegate.

#### **4. DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

##### **4.1 Definizioni**

Come usato nel presente documento, il termine "Composto A" si riferisce a 2-[1-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-metansolfonil-etil]-4-acetilamminoisindolin-1,3-dione enantiomericamente puro. Senza essere limitati dalla teoria, si ritiene che il Composto A sia (+)-2-[1-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-metansolfonil-etil]-4-acetilamminoisindolin-1,3-dione, che ha la seguente struttura:

B



### Composto A

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, una composizione che è “sostanzialmente priva” di un composto significa che la composizione contiene meno di circa il 20 per cento in peso, più preferibilmente meno di circa il 10 per cento in peso, ancora più preferibilmente meno di circa il 5 per cento in peso e, in modo massimamente preferibile, meno di circa il 3 per cento in peso del composto.

Come usato nel presente documento, e salvo diversamente indicato, i termini “stereomericamente puro” o “enantiomericamente puro” indicano una composizione che comprende uno stereoisomero di un composto ed è sostanzialmente privo di altri stereoisomeri di quel composto. Ad esempio, una composizione stereomericamente pura di un composto avente un centro chirale sarà sostanzialmente priva di un enantiomero opposto del composto. Una composizione stereomericamente pura di un composto avente due centri chirali sarà sostanzialmente priva di altri diastereomeri del composto. Un tipico composto stereomericamente puro comprende più di circa l'80% in peso di uno stereoisomero del composto e meno di circa il 20% in peso di altri

stereoisomeri del composto, più preferibilmente più di circa il 90% in peso di uno stereoisomero del composto e meno di circa il 10% in peso degli altri stereoisomeri del composto, ancora più preferibilmente più di circa il 95% in peso di uno stereoisomero del composto e meno di circa il 5% in peso degli altri stereoisomeri del composto e, in modo massimamente preferibile, più di circa il 97% in peso di uno stereoisomero del composto e meno di circa il 3% in peso degli altri stereoisomeri del composto.

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, il termine “enantiomericamente puro” indica una composizione stereomericamente pura di un composto avente un centro chirale.

Come usato nel presente documento e salvo indicato diversamente, il termine “sale/i farmaceuticamente accettabile/i” include, ma non è limitato a, sali di frazioni basiche o acide di un composto fornito nel presente documento. Le frazioni basiche sono in grado di formare un’ampia varietà di sali con vari acidi inorganici e organici. Gli acidi che possono essere usati per preparare sali di addizione di acidi farmaceuticamente accettabili di tali composti basici sono quelli che formano sali di addizione di acidi non tossici, ossia sali contenenti anioni farmacologicamente accettabili. Acidi organici adatti includono, ma senza limitazioni, acido maleico, fumarico, benzoico, ascorbico, succinico, acetico, formico, ossalico, propionico, tartarico, salicilico, citrico, gluconico, lattico, mandelico, cinnamico, oleico, tannico, aspartico, stearico, palmitico, glicolico, glutammico, gluconico, glucaronico,

saccarico, isonicotinico, metansolfonico, etansolfonico, acido p-toluensolfonico, benzensolfonico, o acido pamoico (ossia 1,1'-metilen-bis-(2-idrossi-3-naftoato). Acidi inorganici adatti includono, ma senza limitazioni, acido cloridrico, bromidrico, solforico, fosforico o nitrico. I composti che includono una frazione amminica possono formare sali farmaceuticamente accettabili con vari amminoacidi, in aggiunta agli acidi menzionati sopra. Le frazioni chimiche che sono di natura acida sono in grado di formare sali basici con vari cationi farmacologicamente accettabili. Esempi di tali sali sono sali di metalli alcalini o di metalli alcalino terrosi e, in particolare, sali di calcio, magnesio, sodio, litio, zinco, potassio o ferro.

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, il termine "solvato" indica un composto fornito nel presente documento o un suo sale che include inoltre una quantità stechiometrica o non stechiometrica di solvente legato da forze intermolecolari non covalenti. Quando il solvente è acqua, il solvato è un "idrato".

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, il termine "profarmaco" indica un derivato di un composto che si può idrolizzare, ossidare o può reagire in altro modo a condizioni biologiche (*in vitro* o *in vivo*) per fornire il composto. Esempi di profarmaci includono, ma senza limitazioni, derivati di talidomide che includono frazioni bioidrolizzabili, come ammidi bioidrolizzabili, esteri bioidrolizzabili, carbammati bioidrolizzabili, carbonati bioidrolizzabili,

ureidi bioidrolizzabili e analoghi di fosfato bioidrolizzabili. Altri esempi di profarmaci includono derivati di talidomide che includono frazioni -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO o -ONO<sub>2</sub>.

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, il termine “carbammato bioidrolizzabile”, “carbonato bioidrolizzabile”, “ureide bioidrolizzabile”, “fosfato bioidrolizzabile” indicano, rispettivamente, un carbammato, carbonato, ureide o fosfato di un composto che: 1) non interferisce con l'attività biologica del composto ma può conferire a quel composto proprietà vantaggiose in vivo, come assorbimento, durata di azione o comparsa di azione; o 2) è biologicamente inattivo ma è convertito *in vivo* nel composto biologicamente attivo. Esempi di carbammati bioidrolizzabili includono, ma senza limitazioni, alchilammine inferiori, etilendiammine sostituite, amminoacidi, idrossialchilammine, ammine eterocicliche ed eteroaromatiche e polieterammine.

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, il termine “estere bioidrolizzabile” indica un estere di un composto che: 1) non interferisce con l'attività biologica del composto ma può conferire a quel composto proprietà vantaggiose *in vivo*, come assorbimento, durata di azione o comparsa di azione; o 2) è biologicamente inattivo ma è convertito in vivo nel composto biologicamente attivo. Esempi di esteri bioidrolizzabili includono, ma

senza limitazioni, esteri alchilici inferiori, esteri alchossiacilossi, esteri alchil-acilammino-alchilici ed esteri della colina.

Come usato nel presente documento e salvo diversamente indicato, il termine “ammide bioidrolizzabile” indica un’ammide di un composto che: 1) non interferisce con l’attività biologica del composto ma può conferire a quel composto proprietà vantaggiose *in vivo*, come assorbimento, durata di azione o comparsa di azione; o 2) è biologicamente inattivo ma è convertito in vivo nel composto biologicamente attivo. Esempi di ammidi bioidrolizzabili includono, ma senza limitazioni, ammidi alchiliche inferiori, ammidi di  $\alpha$ -amminoacidi, ammidi alchossiaciliche e ammidi alchilamminoalchilcarboniliche.

Come usati nel presente documento, e salvo diversamente specificato, i termini “trattare” e “trattamento” contemplano un’azione che si verifica mentre un paziente è affetto dalla malattia o dal disturbo specificati, che riduce la gravità della malattia o del disturbo, oppure ritarda o rallenta la progressione della malattia o del disturbo.

Come usati nel presente documento, salvo diversamente specificato, i termini “prevenire” e “prevenzione” indicano la prevenzione della comparsa, recidiva o diffusione di una malattia o un disturbo, oppure di uno o più dei suoi sintomi. I termini “prevenire” e “prevenzione” contemplano un’azione che si verifica prima che un paziente inizi a soffrire della malattia o del disturbo specificati, che inibisce o riduce la gravità della malattia o del disturbo.

Come usati nel presente documento, e salvo diversamente indicato, i termini “gestire” e “gestione” includono prevenire la recidiva della malattia o del disturbo specificati in un paziente che è già stato affetto dalla malattia o dal disturbo e/o allungare il periodo in cui un paziente che è stato affetto dalla malattia o dal disturbo rimane in remissione. I termini includono modulare la soglia, lo sviluppo e/o la durata della malattia o del disturbo, oppure modificare il modo in cui un paziente risponde alla malattia o al disturbo.

Come usato nel presente documento, e salvo diversamente specificato, il termine “circa”, quando usato in relazione a dosi, quantità o percentuale in peso di ingredienti di una composizione o una forma farmaceutica, indica una dose, quantità o percentuale in peso che è nota ai tecnici del ramo di competenza ordinaria per fornire un effetto farmacologico equivalente a quello ottenuto dalla dose, quantità o percentuale in peso specificata è racchiusa. Specificamente, il termine “circa” contempla una dose, quantità o percentuale in peso all’interno del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,5% o 0,25% della dose, quantità o percentuale in peso specificata.

Come usato nel presente documento, e salvo diversamente specificato, il termine "stabile", quando usato in relazione a una formulazione o a una forma farmaceutica, significa che il principio attivo della formulazione o forma farmaceutica rimane solubilizzato per una quantità di tempo specificata e non si degrada o si aggrega

significativamente o diventa altrimenti modificato (ad esempio come determinato, per esempio, mediante metodi fisici quali ispezione visiva o metodi analitici quali HPLC).

#### **4.2 Formulazioni e forme farmaceutiche**

Nel presente documento sono fornite composizioni farmaceutiche di (+)-2-[1-(3-etossi-4-metossi-fenil)-2-metansolfonil-etil]-4-acetilamminoisoindolin-1,3-dione ("Composto A") o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come definito nelle rivendicazioni allegate. In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche sono adatte per somministrazione ad un paziente. In altre forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento presentano proprietà fisiche e/o farmacologiche vantaggiose. Tali proprietà includono, ma non sono limitate a, disintegrazione rapida, bassa friabilità, facilità di saggio, uniformità di contenuto, proprietà di flusso per fabbricazione, dissoluzione e biodisponibilità e/o stabilità. Nel presente documento vengono anche forniti kit comprendenti composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento. Nel presente documento sono fornite composizioni farmaceutiche per l'uso in metodi per trattare, gestire e/o prevenire una malattia o condizione, che includono somministrare una composizione farmaceutica fornita nel presente documento di cui il paziente ha bisogno.

In alcune forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento sono idonee per somministrazione orale,

in particolare, sotto forma di pastiglia. Le composizioni farmaceutiche comprendono un nucleo contenente il principio attivo e una formulazione di rivestimento, come definiti nelle rivendicazioni allegate e, in alcune forme di realizzazione, la formulazione di rivestimento è un rivestimento di pellicola non funzionale.

La formulazione di nucleo comprende il Composto A, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, in una quantità dal 5% al 25% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende il Composto A in una quantità da circa 5% a circa 20%, da circa 10% a circa 15% o da circa 5% al 15% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende il Composto A in una quantità di circa 5%, 10%, 15% o 20% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di nucleo comprende il Composto A in una quantità di circa 10% in peso della composizione di nucleo totale.

La composizione di nucleo comprendente il Composto A, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, comprende inoltre una o più cariche, disintegranti e lubrificanti.

La carica è lattosio monoidrato (ad esempio, Fast-Flo®). In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende lattosio monoidrato in una quantità da circa 50% a circa 65% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione, la

formulazione di nucleo comprende lattosio monoidrato in una quantità di circa 50% o 60% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di nucleo comprende lattosio monoidrato in una quantità di circa 60% in peso della composizione di nucleo totale.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche comprendono una ulteriore carica che è cellulosa. In una forma di realizzazione specifica, l'ulteriore carica è cellulosa microcristallina (ad esempio, Avicel®). In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende cellulosa in una quantità da circa 15% a circa 40%, da circa 20% a circa 30%, o da circa 25% a circa 30% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende cellulosa in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di nucleo comprende cellulosa in una quantità di circa 26,25% in peso della composizione di nucleo totale.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono contenere due o più cariche.

In una forma di realizzazione, il disintegrante è croscarmellosio. In una forma di realizzazione specifica, il disintegrante è sodio croscarmellosio (ad esempio, Ac-di-sol®). In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende croscarmellosio in una quantità da

circa 0,1% a circa 10%, da circa 0,5% a circa 8%, da circa 1% a circa 5% o da circa 2% a circa 3% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende croscarmellosio in una quantità di circa 0,1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5% o 6% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di nucleo comprende croscarmellosio in una quantità di circa 3% in peso della composizione di nucleo totale.

In una forma di realizzazione, il lubrificante è stearato di magnesio. In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende stearato di magnesio in una quantità da circa lo 0,1% a circa 3%, da circa lo 0,3% a circa 2%, da circa 0,5% a circa 1% o da circa 0,5% a circa 2% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione, la formulazione di nucleo comprende croscarmellosio in una quantità di circa 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% o 1% in peso della composizione di nucleo totale. In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di nucleo comprende croscarmellosio in una quantità di circa 0,75% in peso della composizione di nucleo totale.

In una forma di realizzazione, la composizione di nucleo comprende: un Composto A in una quantità di circa 10% in peso della composizione di nucleo totale; lattosio in una quantità di circa 60% in peso della composizione di nucleo totale; cellulosa microcristallina in una quantità di circa 26,25% in peso della composizione di nucleo totale;

croscarmellosio in una quantità di circa 3% in peso della composizione di nucleo totale; e stearato di magnesio in una quantità di circa 0,75% in peso della composizione di nucleo totale.

Senza essere limitati da una particolare teoria, nelle formulazioni di pastiglia si osserva frequentemente un cambiamento di colore (ad esempio, sbiadimento). Questo fenomeno, noto come fenomeno di affioramento superficiale (blooming effect), è causato quando un materiale a basso peso molecolare usato nella formulazione si diffonde sulla superficie in condizioni di temperatura e umidità più elevate. Per esempio, eccipienti come trigliceridi a catena media, che sono comunemente usati come plastificanti in rivestimenti di pellicola, possono migrare o diffondersi sulla superficie di pastiglia causando il cambiamento di colore. Tuttavia, il fenomeno non si osserva sempre quando nelle formulazioni sono usati materiali a basso peso molecolare, ossia una presenza di materiali a basso peso molecolare può causare o meno un fenomeno di affioramento superficiale. È stato scoperto che un'interazione di un particolare materiale a basso peso molecolare con altri ingredienti della formulazione, nonché la quantità effettiva del materiale a basso peso molecolare e altri ingredienti, sono fondamentali per valutare se una particolare formulazione presenterebbe instabilità in termini di cambiamento di colore o aspetto.

Di conseguenza, in determinate forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento non

comprendono un eccipiente di peso molecolare inferiore che può diffondersi sulla superficie della composizione. In altre forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche orali fornite nel presente documento comprendono un eccipiente di peso molecolare inferiore, ma in una quantità che non innesca un fenomeno di affioramento superficiale. In altre forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche orali fornite nel presente documento comprendono un eccipiente di peso molecolare inferiore in presenza di altri eccipienti in modo tale che non si osservi un fenomeno di affioramento superficiale in relazione alle composizioni farmaceutiche risultanti. Di conseguenza, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento mostrano una stabilità migliorata, in particolare in termini di cambiamento di colore o aspetto.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione comprendono una formulazione di rivestimento. In una forma di realizzazione, nel presente documento sono fornite tali formulazioni per rivestimento di pastiglie. In una forma di realizzazione, la formulazione non comprende trigliceridi a catena media. In tale forma di realizzazione, le formulazioni possono contenere altri vari eccipienti come, ma senza limitazioni, agenti di rivestimento, leganti, lubrificanti, agenti stabilizzanti, plastificanti, adesivi, glidanti e/o diluenti. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni di rivestimento fornite nel presente documento contengono facoltativamente agenti coloranti. Questi eccipienti sono ben noti nell'arte.

In una forma di realizzazione, la formulazione di rivestimento non comprende trigliceridi a catena media.

In una forma di realizzazione in cui la formulazione di rivestimento non contiene trigliceridi a catena media, l'eccipiente è polidestrosio. In una forma di realizzazione specifica, il polidestrosio è polidestrosio FCC. In una forma di realizzazione, la polidestrosio è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40%, o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 26% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa. In una forma di realizzazione specifica, l'eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa 15cP. In una forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 25% a circa 40%, o da circa 30% a circa 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente

in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è talco. In una forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 25%, da circa 1% a circa 20%, da circa 3% a circa 15%, o da circa 5% a circa 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il talco è presente in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è maltodestrina. In una forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 25%, da circa 1% a circa 20%, da circa 3% a circa 15% o da circa 5% a circa 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli eccipienti sono uno o più agenti coloranti, che possono essere utili per distinguere

forme farmaceutiche contenenti quantità differenti di principio attivo. Esempi di agenti coloranti includono, ma senza limitazioni, ossidi di ferro (ad esempio rosso, giallo e nero) e diossido di titanio. Agenti coloranti appropriati possono essere miscelati per ottenere un colore desiderato della formulazione di rivestimento. In alcune forme di realizzazione, due o più agenti coloranti possono essere usati in formulazioni di rivestimento. In una forma di realizzazione, gli agenti coloranti comprendono diossido di titanio e ossido di ferro rosso. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti comprendono diossido di titanio, ossido di ferro rosso e ossido di ferro giallo. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti comprendono diossido di titanio, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo e ossido di ferro nero.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di rivestimento comprende: polidestrosio in una quantità di circa 26% in

peso della formulazione di rivestimento totale; idrossi-propil-metilcellulosa in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale; talco in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale; maltodestrina in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di agenti coloranti in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un'altra forma di realizzazione, la formulazione di rivestimento non contiene trigliceridi a catena media, l'eccipiente è polidestrosio. In una forma di realizzazione specifica, il polidestrosio è polidestrosio FCC. In una forma di realizzazione, la polidestrosio è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40%, o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 26% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa. In una forma di realizzazione specifica, l'eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa 15cP. In una forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 25% a circa

40%, o da circa 30% a circa 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è talco. In una forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 25%, da circa 1% a circa 20%, da circa 3% a circa 15%, o da circa 5% a circa 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il talco è presente in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è maltodestrina. In una forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 25%, da circa 1% a circa 20%, da circa 3% a circa 15% o da circa 5% a circa 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento

totale. In una forma di realizzazione specifica, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è triacetina. In una forma di realizzazione, la triacetina è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 20%, da circa 0,5% a circa 25%, da circa 1% a circa 10%, o da circa 1% a circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, la triacetina è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, la triacetina è presente in una quantità di circa 4% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 27% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In una forma di realizzazione specifica, la formulazione di rivestimento comprende: polidestrosio in una quantità di circa 26% in

peso della formulazione di rivestimento totale; idrossi-propil-metilcellulosa in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale; talco in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale; maltodestrina in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale; triacetina in una quantità di circa 4% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di agenti coloranti in una quantità di circa 27% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un'altra forma di realizzazione in cui le formulazioni di rivestimento non contengono trigliceridi a catena media, l'eccipiente è alcol polivinilico. In una forma di realizzazione, l'alcol polivinilico è presente in una quantità da circa 20% a circa 75%, da circa 25% a circa 65%, da circa 30% a circa 55% o da circa 35% a circa 45% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, l'alcol polivinilico è presente in una quantità di circa 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o 60% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'alcol polivinilico è presente in una quantità di circa 40% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è polietilenglicole. In una forma di realizzazione specifica, l'eccipiente è polietilenglicole 3350. In una forma di realizzazione, il polietilenglicole è presente in una quantità da circa 5% a circa 50%, da circa 10% a circa 40%, da circa 15% a circa 30% o da circa 20% a circa 25% in peso della

formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il polietilenglicole è presente in una quantità di circa 10%, 20%, 30%, 40% o 50% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il polietilenglicole è presente in una quantità di circa 20% (ad esempio, 20,2%) in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è talco. In una forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità da circa 1% a circa 30%, da circa 3% a circa 25%, da circa 5% a circa 20%, o da circa 10% a circa 15% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità di circa 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il talco è presente in una quantità di circa 15% (ad esempio, 14,8%) in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli eccipienti sono uno o più agenti coloranti. In una forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, gli agenti

coloranti sono presenti in una quantità di circa 25% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In una forma di realizzazione specifica, viene fornita nel presente documento una formulazione di rivestimento comprendente: alcol polivinilico in una quantità di circa 40% in peso della formulazione di rivestimento totale; polietilenglicole in una quantità di circa 20% in peso della formulazione di rivestimento totale; talco in una quantità di circa 15% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di agenti coloranti in una quantità di circa 25% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un'altra forma di realizzazione in cui le formulazioni di rivestimento non contengono trigliceridi a catena media, l'eccipiente è lattosio. In una forma di realizzazione, il lattosio è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 20% a circa 50%, da circa 25% a circa 40% o da circa 30% a circa 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il lattosio è presente in una quantità di circa 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 55% o 65% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'alcol polivinilico è presente in una quantità di circa 33% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa. In una forma di realizzazione specifica, l'eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa 6cP. In una forma di

realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 25% a circa 40%, o da circa 30% a circa 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è polietilenglicole. In una forma di realizzazione specifica, l'eccipiente è polietilenglicole 3350. In una forma di realizzazione, il polietilenglicole è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 20%, da circa 0,3% a circa 10%, da circa 0,5% a circa 15% o da circa 1% a circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il polietilenglicole è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il polietilenglicole è presente in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, l'eccipiente è triacetina. In una forma di realizzazione, la triacetina è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 20%, da circa 0,5% a circa 25%, da circa 1% a circa 10%, o da circa 1% a circa 5% in peso della formulazione di

rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, la triacetina è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, la triacetina è presente in una quantità di circa 4% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli eccipienti sono uno o più agenti coloranti. In una forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 27% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In una forma di realizzazione specifica, viene qui fornita una formulazione di rivestimento comprendente: lattosio in una quantità di circa 33% in peso della formulazione di rivestimento totale; idrossi-propil-metilcellulosa in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale; polietilenglicole in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale; triacetina in una quantità di circa 4% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di

agenti coloranti in una quantità di circa 27% del peso totale della formulazione di rivestimento.

In altre forme di realizzazione, vengono fornite nel presente documento formulazioni di rivestimento che contengono trigliceridi a catena media e altri eccipienti, ma non causano fenomeno di affioramento superficiale, ad esempio cambiamenti di colore o aspetto durante una conservazione.

In una forma di realizzazione in cui le formulazioni di rivestimento contengono trigliceridi a catena media, i trigliceridi a catena media sono presenti in una quantità da circa 0,1 a circa 15%, da circa 0,5 a circa 10%, da circa 1% a circa 5% o da circa 1% a 3% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, i trigliceridi a catena media sono presenti in una quantità di circa 0,1%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% o 5% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, i trigliceridi a catena media sono presenti in una quantità di circa 2% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è polidestrosio. In una forma di realizzazione, il polidestrosio è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%,

B

25% o 30% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 26% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è idrossi-propil-metilcellulosa 15cP. In una forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 25% a circa 40%, o da circa 30% a circa 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è talco. In una forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità da circa 1% a circa 20%, da circa 3% a circa 15%, da circa 5% a circa 10%, o da circa 5% a circa 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità di circa 1%, 5%, 10%, 15% o 20% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione

specifica, il talco è presente in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è maltodestrina. In una forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 20%, da circa 0,5% a circa 25%, da circa 1% a circa 10% o da circa 1% a circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli eccipienti sono uno o più agenti coloranti. In una forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 29% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In una forma di realizzazione specifica, nel presente documento è fornita una formulazione di rivestimento comprendente: polidestrosio in una quantità di circa 26% in peso della formulazione di rivestimento totale; idrossi-propil-metilcellulosa in una quantità di circa 31% in peso della formulazione di rivestimento totale; talco in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale; maltodestrina in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale; trigliceridi a catena media in una quantità di circa 2% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di agenti coloranti in una quantità di circa 29% del peso totale della formulazione di rivestimento.

In un'altra forma di realizzazione in cui le formulazioni di rivestimento contengono trigliceridi a catena media, i trigliceridi a catena media sono presenti in una quantità da circa 0,1 a circa 15%, da circa 0,5 a circa 10%, da circa 1% a circa 5% o da circa 1% a 3% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, i trigliceridi a catena media sono presenti in una quantità di circa 0,1%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% o 5% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, i trigliceridi a catena media sono presenti in una quantità di circa 4% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è polidestrosio. In una forma di realizzazione, il polidestrosio è presente

in una quantità da circa 1% a circa 40%, da circa 5% a circa 30%, da circa 10% a circa 20% o da circa 10% a circa 15% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il polidestrosio è presente in una quantità di circa 13% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è idrossi-propil-metilcellulosa. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è idrossi-propil-metilcellulosa 15cP. In una forma di realizzazione, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità da circa 10% a circa 65%, da circa 20% a circa 60%, da circa 25% a circa 50%, o da circa 35% a circa 45% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, l'idrossi-propil-metilcellulosa è presente in una quantità di circa 44% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è talco. In una forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità da circa 1% a circa 20%, da circa 3% a circa 15%, da circa 5% a circa 10%, o da circa 5% a circa 10% in peso della formulazione di

rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, il talco è presente in una quantità di circa 1%, 5%, 10%, 15% o 20% in peso della composizione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, il talco è presente in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, un altro eccipiente è maltodestrina. In una forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità da circa 0,1% a circa 20%, da circa 0,5% a circa 25%, da circa 1% a circa 10% o da circa 1% a circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, la maltodestrina è presente in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In un altro aspetto di questa forma di realizzazione, gli eccipienti sono uno o più agenti coloranti. In una forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da circa 10% a circa 60%, da circa 15% a circa 50%, da circa 20% a circa 40% o da circa 25% a circa 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In un'altra forma di realizzazione, gli agenti coloranti sono presenti in una quantità di circa 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% in peso della formulazione di rivestimento totale. In una forma di realizzazione specifica, gli agenti

coloranti sono presenti in una quantità di circa 27% in peso della formulazione di rivestimento totale.

In una forma di realizzazione specifica, nel presente documento è fornita una formulazione di rivestimento comprendente: polidestrosio in una quantità di circa 13% in peso della formulazione di rivestimento totale; idrossi-propil-metilcellulosa in una quantità di circa 44% in peso della formulazione di rivestimento totale; talco in una quantità di circa 7% in peso della formulazione di rivestimento totale; maltodestrina in una quantità di circa 5% in peso della formulazione di rivestimento totale; trigliceridi a catena media in una quantità di circa 4% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di agenti coloranti in una quantità di circa 27% del peso totale della formulazione di rivestimento.

Può essere usata qualsiasi combinazione tra formulazioni di nucleo e formulazioni di rivestimento fornite nel presente documento.

In una forma di realizzazione specifica, viene fornita nel presente documento una formulazione di Composto A, in cui la formulazione di nucleo comprende quanto segue:

Composto A in una quantità di circa 10% in peso della composizione di nucleo totale; lattosio in una quantità di circa 60% in peso della composizione di nucleo totale; cellulosa microcristallina in una quantità di circa 26,25% in peso della composizione di nucleo totale;

croscarmellosio in una quantità di circa 3% in peso della composizione di nucleo totale; e

stearato di magnesio in una quantità di circa 0,75% in peso della composizione di nucleo totale; e

la formulazione di rivestimento comprende quanto segue:

alcol polivinilico in una quantità di circa 40% in peso della formulazione di rivestimento totale; polietilenglicole in una quantità di circa 20% in peso della formulazione di rivestimento totale; talco in una quantità di circa 15% in peso della formulazione di rivestimento totale; e una miscela di agenti coloranti in una quantità di circa 25% in peso della formulazione di rivestimento totale.

Le composizioni e le formulazioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono essere presentate come forme farmaceutiche distinte. Sebbene una forma farmaceutica unitaria orale preferita sia sotto forma di una pastiglia, possono essere altresì impiegate altre forme farmaceutiche. Ad esempio, è possibile usare la formulazione di nucleo in relazione ad altre forme farmaceutiche come una capsula o una compressa di forma oblunga. In alcune forme di realizzazione, la formulazione è sotto forma di una pastiglia.

In alcune forme di realizzazione, poiché è tipico ottenere il Composto A, o un relativo profarmaco, sale, solvato o clatrato farmaceuticamente accettabile, a una purezza inferiore a 100%, le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento possono

essere definite come composizioni farmaceutiche che comprendono il Composto A, o un relativo profarmaco, sale, solvato o clatrato farmaceuticamente accettabile, in una quantità che fornisce la potenza di una quantità specificata di Composto A puro al 100%.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento sono fornite composizioni farmaceutiche anidre che includono un principio attivo, poiché l'acqua può facilitare la degradazione di alcuni composti. Per esempio, l'aggiunta di acqua (ad esempio, al 5 per cento) è ampiamente accettata nelle arti farmaceutiche come mezzo per simulare la durata a scaffale, vale a dire, la conservazione a lungo termine al fine di determinare caratteristiche come durata a scaffale o la stabilità di formulazioni nel tempo. Si veda, ad esempio, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. In effetti, acqua e calore accelerano una decomposizione. Pertanto, l'effetto dell'acqua su una formulazione può essere di grande importanza poiché si incontrano comunemente umidità liquida e/o umidità gassosa durante fabbricazione, manipolazione, confezionamento, conservazione, spedizione, e l'uso di formulazioni.

Una composizione farmaceutica anidra dovrebbe essere preparata e conservata in modo tale che la natura anidra sia mantenuta. Di conseguenza, in alcune forme di realizzazione, composizioni anidre sono confezionate usando materiali noti per prevenire esposizione all'acqua così che possano essere incluse in kit di formulario idonei.

Esempi di confezionamenti idonei includono, ma senza limitazioni, fogli ermeticamente sigillati, plastica o simili, contenitori di dose unitaria, confezioni di blister, e confezioni di strisce.

A questo proposito, nel presente documento viene fornito anche un metodo per preparare una formulazione farmaceutica solida includente un principio attivo attraverso miscelazione del principio attivo e di un eccipiente in condizioni anidre o di bassa umidità liquida/umidità gassosa, in cui gli ingredienti sono sostanzialmente privi di acqua. Il metodo può inoltre includere confezionare la formulazione solida anidra o non igroscopica in condizioni di scarsa umidità liquida. Usando tali condizioni, il rischio di contatto con l'acqua è ridotto e la degradazione del principio attivo può essere prevenuta o sostanzialmente ridotta.

#### **4.1.1. Agenti attivi secondari**

In determinate forme di realizzazione, vengono fornite nel presente documento composizioni farmaceutiche di Composto A, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, come definito nelle rivendicazioni, che possono inoltre comprendere uno o più principi attivi secondari. Determinate combinazioni possono lavorare sinergicamente nel trattamento di particolari tipi di malattie o disturbi e di condizioni e sintomi associati a tali malattie o disturbi. Il Composto A, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, può anche lavorare per alleviare effetti avversi associati a determinati agenti attivi secondari, e viceversa.

Specifici composti attivi secondari che possono essere contenuti nelle composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento variano a seconda dell'indicazione specifica da trattare, prevenire o gestire.

Ad esempio, per il trattamento, la prevenzione o la gestione di un cancro, gli agenti attivi secondari includono, ma senza limitazioni: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; acodazolo cloridrato; acronina; adozelesina; aldesleuchina; altretamina; ambomicina; ametantrone acetato; amsacrina; anastrozolo; antramicina; asparaginasi; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene cloridrato; bisnafide dimesilato; bizelesina; bleomicina solfato; brequinar sodico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatino; carmustina; carubicina cloridrato; carzelesina; cedefingolo; celecoxib; clorambucile; cirolemicina; cisplatino; cladribina; crisnatolo mesilato; ciclofosfamide; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; daunorubicina cloridrato; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; dezaguanina mesilato; diaziquone; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina cloridrato; droloxifene; droloxifene citrato; dromostanolone propionato; duazomicina; edatrexato; eflornitina cloridrato; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; epirubicina cloridrato; erbulozolo; esorubicina cloridrato; estramustina; estramustina fosfato sodico; etanidazolo; etoposide; etoposide fosfato; etoprina; fadrozolo cloridrato; fazarabina; fenretinide; floxuridina; fludarabina fosfato; fluorouracile; flurocitabina; fosquidone; fostriecin sodico; gemcitabina; gemcitabina

AB

cloridrato; idrossiurea; idarubicina cloridrato; ifosfamide; ilmofofina;  
iproplatino; irinotecan; irinotecan cloridrato; lanreotide acetato; letrozolo;  
leuprolide acetato; liarozolo cloridrato; lometrexol sodico; lomustina;  
losoxantrone cloridrato; masoprocol; maitansina; mecloretamina  
cloridrato; megestrol acetato; melengestrol acetato; melfalan; menogaril;  
mercaptipurina; metotrexato; metotrexato sodico; metoprina;  
meturedipa; mitindomide; mitocarcina; mitocromina; mitogillina;  
mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; mitoxantrone cloridrato;  
acido micofenolico; nocodazolo; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran;  
paclitaxel; pegaspargasi; peliomicina; pentamustina; peplomicina  
solfato; perfosfamide; pipobroman; piposulfano; piroxantrone cloridrato;  
plicamicina; plomestano; porfimerone sodico; porfiomicina; prednimustina;  
procarbazina cloridrato; puomicina; puomicina cloridrato; pirazofurina;  
riboprina; safingol; safingol cloridrato; semustina; simtrazene; sparfosato  
sodico; sparsomicina; spirogermanio cloridrato; spiromustina;  
spiroplatino; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina;  
tecogalan sodico; taxotere; tegafur; teloxantrone cloridrato; temoporfina;  
teniposide; teroxirone; testolattone; tiamiprina; tioguanina; tiotepa;  
tiazofurina; tirapazamina; toremifene citrato; trestolone acetato; triciribina  
fosfato; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; tubulozolo  
cloridrato; mostarda di uracile; uredepa; vaporeotide; verteporfina;  
vinblastina solfato; vincristina solfato; vindesina; vindesina solfato;  
vinpidina solfato; vinglicinato solfato; vinleurosina solfato; vinorelbina

tartrato; vinrosidina solfato; vinzolidina solfato; vorozolo; zeniplatino; zinostatina e zorubicina cloridrato.

Altri principi secondari includono, ma senza limitazioni: 20-epi-1,25 diidrossivitamina D3; 5-etiniluracile; abiraterone; aclarubicina; acilfulvene; adecypenol; adozelesina; aldesleuchina; antagonisti ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; acido aminolevulinico; amrubicina; amsacrina; anagrelide; anastrozolo; andrografolide; inibitori dell'angiogenesi; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteina morfogenetica anti-dorsalizzante-1; antiandrogeno, carcinoma prostatico; antiestrogeno; antineoplastone; oligonucleotidi antisenso; afidicolina glicinato; modulatori genici di apoptosi; regolatori di apoptosi; acido apurinico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasi; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatossina; azatirosina; derivati di baccatina III; balanolo; batimastat; antagonisti di BCR/ABL; benzoclorine; benzoilstaurosporina; derivati di beta lattame; beta-aletina; betaclamicina B; acido betulinico; inibitore di bFGF; bicalutamide; bisantrene; bisaziridinilpermina; bisnafide; bistratene A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; buthionina solfossimmina; calcipotriolo; calfostina C; derivati di camptotecina; capecitabina; carbossammide-ammino-triazolo; carbossiammidotriazolo; CaRest M3; CARN 700; inibitore derivato dalla cartilagine; carzelesina; inibitori della caseina chinasi (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; chlorIns; clorochinossalina solfonammide; cicaprost; cis-porfirina; cladribina;

B

analoghi del clomifene; clotrimazolo; collismicina A; collismicina B; combretastatina A4; analogo della combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatolo; criptoficina 8; derivati di criptoficina A; curacina A; ciclopentantrachinoni; cicloplatino; cypemycin; citarabina octofosfato; fattore citolitico; citostatina; dacliximab; decitabina; deidrodidemmina B; deslorelina; desametasone; desifosfamide; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquone; didemmina B; didox; dietilnorspermina; diidro-5-azacitidina; diidrotaxolo, 9-; diossamicina; difenil spiromustina; docetaxel; docosanolo; dolasetron; doxilfluridina; doxorubicina; droloxifene; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; analogo di estramustina; agonisti degli estrogeni; antagonisti degli estrogeni; etanidazolo; etoposide fosfato; exemestano; fadrozolo; fazarabina; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridolo; flezelastina; fluasterone; fludarabina; fluorodaunorunicina cloridrato; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato di gallio; galocitabina; ganirelix; inibitori della gelatinasi; gemcitabina; inibitori del glutatione; epsulfam; eregulina; esametilene bisacetammide; ipericina; acido ibandronico; idarubicina; idoxifene; idramantone; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; peptidi immunostimolanti; inibitore del recettore del fattore di crescita insulino-simile 1; agonisti dell'interferone; interferoni; interleuchine; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanolo, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazolo; isoomoalicondrina B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide

F; lamellarina-N triacetato; lanreotide; leinamicina; lenograstim; lentinan solfato; leptolstatina; letrozolo; fattore inibente la leucemia; interferone alfa leucocitario; leuprolide+estrogeno+progesterone; leuprorelina; levamisolo; liarozolo; analogo di poliammina lineare; peptide disaccaridico lipofilo; composti di platino lipofili; lissoclinammide 7; lobaplatino; lombricina; lometrexolo; lonidamina; losoxantrone; loxoribina; lurtotecan; lutezio texafirina; lisofillina; peptidi litici; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inibitori della matrilisina; inibitori di metalloproteinasi della matrice; menogaril; merbarone; meterelina; metoclopramide; inibitore di MIF; mifepristone; miltefosina; mirimostim; mitoguazone; mitolattolo; analoghi della mitomicina; mitonafide; mitotossina a base di fattore di crescita dei fibroblasti-saporina; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; Erbitux, gonadotropina corionica umana; monofosforil lipide A+parete cellulare di miobatterio sk; mopidamol; agente antitumorale di mostarda; mycaperossido B; estratto di parete cellulare micobatterica; miriaporone; N-acetildinalina; benzammidi N-sostituite; nafarelina; nagrestip; naloxone+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; acido neridronico; nilutamide; nisamicina; modulatori dell'ossido nitrico; antiossidante nitrossido; nitrullina; oblimersen (Genasense®); O6-benzilguanina; octreotide; okicenone; oligonucleotidi; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracina; induttore di citochina orale; ormaplatino; osaterone; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; analoghi di paclitaxel; derivati di paclitaxel; palauamina;

palmitoilrizossina; acido pamidronico; panassitriolo; panomifene; parabactina; pazelliptina; pegaspargasi; peldesina; pentosan polisolfato sodico; pentostatina; pentozolo; perflubron; perfosfamide; alcol perillilico; fenazinomicina; fenilacetato; inibitori della fosfatasi; picibanil; pilocarpina cloridrato; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibitore di attivatore di plasminogeno; complesso di platino; composti di platino; complesso di platino-triammina; porfimer sodico; porfiromicina; prednisone; propil bis-acridone; prostaglandina J2; inibitori del proteasoma; modulatore immunitario a base di proteina A; inibitore della protein chinasi C; inibitori della protein chinasi C, microalghe; inibitori della protein tirosin fosfatasi; inibitori della fosforilasi nucleosidica delle purine; purpurine; pirazoloacridina; coniugato di emoglobina piridossilata poliossietilene; antagonisti di raf; raltitrexed; ramosetron; inibitori di farnesil protein transferasi ras; inibitori di ras; inibitori di ras-GAP; retelliptina demetilata; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimi; retinamide RII; roituchiina; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitolo A; sargramostim; mimetici di Sdi 1; semustina; inibitore derivato da senescenza 1; oligonucleotidi a senso; inibitori di trasduzione di segnale; sizofiran; sobuzoxano; borocapato sodico; fenilacetato sodico; solverolo; proteina legante la somatomedina; sonermina; acido sparfosico; spicamicina D; spiromustina; splenopentina; spongistatina 1; squalamina; stipiamide; inibitori della stromelisina; solfinosina; antagonista del peptide intestinale vasoattivo superattivo; suradista; suramina; swainsonina; tallimustina;

tamoxifene metioduro; tauromustina; tazarotene; tecogalan sodico; tegafur; tellurapirilio; inibitori della telomerasi; temoporfina; teniposide; tetraclorodecaossido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimetico della trombopoietina; timalfasina; agonista del recettore della timopoiatina; timotrinan; ormone stimolante la tiroide; etiletiopurpurina stagno; tirapazamina; titanocene bichloruro; topsentina; toremifene; inibitori della traduzione; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; riptorelina; tropisetron; turosteride; inibitori di tirosin chinasi; tirfostine; inibitori di UBC; ubenimex; fattore inibitorio della crescita derivato da seno urogenitale; antagonisti del recettore dell'urochinasi; vaporeotide; variolina B; velaresol; veramina; verdine; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozolo; zanoterone; zeniplatino; zilascorb; e zinostatina stimalamera.

Ancora altri agenti attivi secondari includono, ma senza limitazioni, 2-metossiestradiolo, telomestatina, induttori di apoptosi in cellule di mieloma mutiplo (come, ad esempio, TRAIL), statine, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense<sup>®</sup>), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalan, desametasone (Decadron<sup>®</sup>), steroidi, gemcitabina, cisplatino, temozolomide, etoposide, ciclofosfamide, temodar, carboplatino, procarbазina, gliadel, tamoxifene, topotecano, metotrexato, Arisa<sup>®</sup>, taxolo, taxotere, fluorouracile, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferone alfa, interferone alfa pegilato (ad esempio, PEG INTRONE-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomiale, citarabina,

doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, acido zoledronico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisone, bifosfonato, triossido di arsenico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina fosfato sodico (Emcyt®), sulindac ed etoposide.

In un'altra forma di realizzazione, esempi di specifici principi secondari secondo le indicazioni da trattare, prevenire o gestire possono essere trovati nei seguenti riferimenti: brevetti statunitensi n. 6,281,230 e 5,635,517; pubblicazioni statunitensi n. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0143344, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0122228, 2006/0154880 e 2006/0188475.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione del dolore includono, ma senza limitazioni, agenti terapeutici convenzionali usati per trattare o prevenire dolore come antidepressivi, anticonvulsivi, antipertensivi, ansiolitici, bloccanti dei canali del calcio, miorilassanti, analgesici non narcotici, analgesici oppioidi, antinfiammatori, inibitori di cox-2, agenti immunomodulatori, agonisti o antagonisti del recettore alfa-adrenergico, agenti immunosoppressori, corticosteroidi, ossigeno iperbarico, ketamina, altri agenti anestetici, antagonisti di NMDA e altri agenti terapeutici trovati, per esempio, in Physician's Desk Reference 2003. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, acido acetil-salicilico

(Aspirin®), celecoxib (Celebrex™), Enbrel®, ketamina, gabapentin (Neurontin®), fenitoina (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptale®), acido valproico (Depakene®), morfina solfato, idromorfone, prednisone, griseofulvin, pentionio, alendronato, difenidramide, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsolfossido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidolo, atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaina, acetaminofene, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naprossene, nefazodone (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodone (Desyrel®), bupropione (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranololo, tramadolo, lamotrigina, vioxx, ziconotide, ketamina, destrometorfano, benzodiazepine, baclofen, tizanidina e fenossibenzamina.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione della degenerazione maculare e sindromi correlati includono, ma senza limitazioni, uno steroide, un fotosensibilizzante, un'integrina, un antiossidante, un interferone, un derivato della xantina, un ormone della crescita, un fattore neutrotrofico, un regolatore della neovascolarizzazione, un anticorpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiotico, un fitoestrogeno, un composto antinfiammatorio o un composto antiangiogenesi o una loro combinazione. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, verteporfina, purlicina, uno steroide angiostatico, rhuFab, interferone-2 $\alpha$ ,

pentossifillina, etiopurpurina stagno, motexafin, lucentis, lutezio, 9-fluoro-11,21-diidrossi-16, 17-1-metilidenbis(ossi)pregna-1,4-diene-3,20-dione, latanoprost (si veda il brevetto statunitense n. 6,225,348), tetraciclina e suoi derivati, rifamicina e suoi derivati, macrolidi, metronidazolo (brevetti statunitensi n. 6,218,369 e 6,015,803), genisteina, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeina, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteina, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (brevetto statunitense n. 6,001,368), triamcinolone acetomide, desametasone (brevetto statunitense n. 5,770,589), talidomide, glutazione (brevetto statunitense n. 5,632,984), fattore di crescita dei fibroblasti basico (bFGF), fattore di crescita trasformante b (TGF-b), fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), fattore attivatore di plasminogeno di tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e impianto RETISERT (Bausch e Lomb).

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di malattie della pelle includono, ma senza limitazioni, cheratolitici, retinoidi,  $\alpha$ -idrossiacidi, antibiotici, collagene, tossina botulinica, interferone, steroidi e agenti immunomodulatori. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, 5-fluorouracile, masoprocol, acido tricloroacetico, acido salicilico, acido lattico, lattato di ammonio, urea, tretinoina, isotretinoina, antibiotici, collagene, tossina botulinica, interferone, corticosteroidi, acido transretinoico e collageni come collagene placentare umano, collagene

placentare animale, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di ipertensione polmonare e disturbi correlati includono, ma senza limitazioni, anticoagulanti, diuretici, glicosidi cardiaci, bloccanti dei canali del calcio, vasodilatatori, analoghi di prostaciline, antagonisti di endotelina, inibitori di fosfodiesterasi (ad esempio, inibitori di PDE V), inibitori di endopeptidasi, agenti ipolipemizzanti, inibitori di tromboxano e altri agenti terapeutici noti per ridurre la pressione arteriosa polmonare. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, warfarin (Coumadin<sup>®</sup>), un diuretico, un glicoside cardiaco, digossina-ossigeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatatore come prostaciclina (ad esempio prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), epoprostenolo (EPO, Floran<sup>®</sup>), treprostinil (Remodulina<sup>®</sup>), ossido nitrico (NO), bosentan (Tracleer<sup>®</sup>), amlodipina, epoprostenolo (Floran<sup>®</sup>), treprostinil (Remodulina<sup>®</sup>), prostaciclina, tadalafil (Cialis<sup>®</sup>), simvastatina (Zocor<sup>®</sup>), omapatrilat (Vanlev<sup>®</sup>), irbesartan (Avapro<sup>®</sup>), pravastatina (Pravachol<sup>®</sup>), digossina, L-arginina, iloprost, betaprost e sildenafil (Viagra<sup>®</sup>).

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di disturbi correlati ad amianto includono, ma senza limitazioni, antraciclina, platino, agente alchilante, oblimersen (Genasense<sup>®</sup>), cisplatino, ciclofosfamide, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifene, topotecano,

metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomiale, citarabina, doxetaxolo, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, acido zoledronico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisone, bifosfonato, triossido di arsenico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, ialuronidasi, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina e gemcitabina.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di malattie parassitarie includono, ma senza limitazioni, cloroquina, chinina, chinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, alofantrina, primaquina, idrossicloroquina, proguanil, atovaquone, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazolo, amfotericina B, composti di antimonio pentavalenti (ad esempio, stiboglucuronato di sodio), interferone gamma, itraconazolo, una combinazione di promastigoti inattivati e BCG, leucovorina, corticosteroidi, solfonamide, spiramicina, IgG (sierologia), trimetoprim e sulfametossazolo.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di disturbi da immunodeficienza includono, ma senza limitazioni: antibiotici (terapeutici o profilattici) quali, ma senza limitazioni, ampicillina, tetraciclina, penicillina, cefalosporine, streptomina, kanamicina ed eritromicina;

antivirali come, ma senza limitazioni, amantadina, rimantadina, aciclovir e ribavirina; immunoglobulina; plasma; farmaci di potenziamento immunologico come, ma senza limitazioni, levamisolo e isoprinosina; farmaci biologici come, ma senza limitazioni, gammaglobulina, fattore di trasferimento, interleuchine e interferoni; ormoni come, ma senza limitazioni, ormoni timici; e altri agenti immunologici come, ma senza limitazioni, stimolatori delle cellule B (ad esempio, BAFF/BlyS), citochine (ad esempio, IL-2, IL-4 e IL-5), fattori di crescita (ad esempio, TGF- $\alpha$ ), anticorpi (ad esempio, anti-CD40 e IgM), oligonucleotidi contenenti motivi CpG non metilati e vaccini (ad esempio, vaccini virali e peptidici antitumorali).

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di disturbi del SNC includono, ma senza limitazioni: oppioidi; un agonista o antagonista della dopamina, quale, ma senza limitazioni, levodopa, L-DOPA, cocaina,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilinea, fenodolpam mesilato, cabergolina, pramipexolo dicloridrato, ropinorolo, amantadina cloridrato, selegilina cloridrato, carbidopa, pergolide mesilato, Sinemet CR e Symmetrel; un inibitore di MAO, come, ma senza limitazioni, iproniazide, clorglina, fenelzina e isocarbossazide; un inibitore di COMT, come, ma senza limitazioni, tolcapone ed entacapone; un inibitore di colinesterasi, come, ma senza limitazioni, fitostigmina saliclato, fitostigmina solfato, fitostigmina bromuro, meostigmina bromuro, neostigmina metilsolfato, ambenonim cloruro, edrofonio cloruro, tacrina, pralidossima cloruro,

obidossima cloruro, trimedossima bromuro, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, e demecario; un agente antinfiammatorio, come, ma senza limitazioni, naprossene sodico, diclofenac sodico, diclofenac potassico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofene, ketoprofene, nabumetone, refecoxib, metotrexato, leflunomide, sulfasalazina, sali di oro, immunoglobuline Rho-D, micofenilato mofetile, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, acido salicilico, acido acetilsalicilico, metilsalicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofene, indometacina, sulindac, acido mefenamico, meclofenamato sodico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeneoxapro, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazone, ossifenbutazone, antipirina, aminopirina, apazone, zileuton, aurotioglucosio, tiomalato sodio di oro, auranofina, metotrexato, colchicina, allopurinolo, probenecide, solfinpirazone e benzbromarone o betametasona e altri glucocorticoidi; e un agente antiemetico, come, ma senza limitazioni, metoclopramide, domperidone, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamide, ondansetron, granisetron, idrossizina, acetilleucina monoetanolamina, alizapride, azasetron, benzchinamide, bietanautina, bromopride, buclizina, clebopride, ciclizina, dimenidinato, difenidolo, dolasetron, meclizina, metallal, metopimazina, nabilone, ossiperndil, pipamazina, scopolamina,

scopolamina, tetraidrocannabinolo, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron e una loro miscela.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di lesioni del SNC e sindromi correlate includono, ma senza limitazioni, agenti immunomodulatori, agenti immunosoppressivi, antipertensivi, anticonvulsivanti, agenti fibrinolitici, agenti antiplastrinici, antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, buspirone, amantadina, e altri agenti noti o convenzionali utilizzati in pazienti con lesione/danno al SNC e sindromi correlate. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni: Steroidi (ad esempio, glucocorticoidi, come, ma senza limitazioni, metilprednisolone, desametasone e betametasone); un agente antinfiammatorio, inclusi, ma senza limitazioni, naproxen sodio, diclofenac sodio, diclofenac potassio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisale, etodolac, meloxicam, ibuprofene, ketoprofene, nabumetone, refecoxib, metotrexato, leflunomide, sulfasalazina, sali d'oro, immunoglobuline Rho-D, micofenilato mofetile, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, acido salicilico, acido acetilsalicilico, metilsalicilato, diflunisale, salsalsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetamminofene, indometacina, sulindac, acido mefenamico, meclofenammato sodico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbinprofene, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazone, ossifenbutazone, antipirina, amminorina, apazone, zileuton, aurotioglucose, tiomalato sodio di oro, auranofina, metotrexato,

colchicina, allopurinolo, probenecid, solfinpirazone e benzbromarone; un analogo di cAMP che include, ma senza limitazioni, dB-cAMP; un agente comprendente un farmaco di metilfenidato, che comprende l-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato e una loro miscela; e un agente diuretico come, ma senza limitazioni, mannitolo, furosemide, glicerolo e urea.

Esempi di un agente attivo secondario che può essere utilizzato per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione di sonno disfunzionale e sindromi correlate includono, ma senza limitazioni, un agente antidepressivo triciclico, un inibitore selettivo di ricaptazione della serotonina, un agente antiepilettico (gabapentin, pregabalin, carbamazepina, osscarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente bloccante il canale del sodio, un inibitore selettivo di mediatore infiammatorio, un agente oppioide, un secondo composto immunomodulatorio, un agente di combinazione e altri agenti noti o convenzionali usati in una terapia del sonno. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, Neurontina, oxycontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaina,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, fenodolpam mesilato, cabergolina, pramipexolo dicloridrato, ropinorolo, amantadina cloridrato, selegilina cloridrato, carbidopa, pergolide mesilato, Sinemet CR, simmetrel, iproniazide, clorgilina, fenelzina, isocarbossazide, tolcapone, entacapone, fitsostigmina salicilato,

fitsostigmina solfato, fitostigmina bromuro, neostigmina bromuro, neostigmina metilsolfato, ambenonio cloruro, edrofonio cloruro, tacrina, pralidossima cloruro, obidossima cloruro, trimedossima bromuro, diacetil monoxin, endroponium, piridostigmina, demecario, naprossene sodico, diclofenac sodico, diclofenac potassio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofene, ketoprofene, nabumetone, refecoxib, metotrexato, leflunomide, sulfasalazina, sali di oro, immunoglobuline Rho-D, micofenilato mofetile, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, acido salicilico, acido acetilsalicilico, metilsalicilato, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetamminofene, indometacina, sulindac, acido mefenamico, meclofenammato sodico, tolmetina, ketorolac, diclofenac, flurbinprofene, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazone, ossifenbutazone, antipirina, amminopirina, apazone, zileuton, aurotioglucosio, tiomalato sodio di oro, auranofina, metotrexato, colchicina, allopurinolo, probenecid, solfinpyrazone, benzbromarone, betametasona e altri glucocorticoidi, metoclopramide, domperidone, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzammide, ondansetron, granisetron, idrossizina, acetilleucina monoetanolamina, alizapride, azasetron, benzquinamide, biantanautina, bromopride, buclizina, clebopride, ciclizina, dimenidrinato, difenidolo, dolasetron, meclizina, methallatal, metopimazina, nabilone, ossiperndile, pipamazina, scopolamina, sulpiride, tetraidrocannabinolo, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron e una loro miscela.

Esempi di agenti attivi secondari che possono essere usati per il trattamento, la prevenzione e/o la gestione dell'emoglobinopatia e disturbi correlati includono, ma senza limitazioni: interleuchine, come IL-2 (inclusa IL-II ricombinante ("rIL2") e canarypox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferoni, come interferone alfa-2a, interferone alfa-2b, interferone alfa-n1, interferone alfa-n3, interferone beta-I a, e interferone gamma-I b; e G-CSF; idrossiurea; butirrati o derivati di butirrato; ossido di azoto; idrossiurea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; si veda il brevetto statunitense n. 5,800,819); antagonisti del canale Gardos quali clotrimazolo e derivati di triarilmetano; Defceroxamina; proteina C; e trasfusioni di sangue, o di un sostituto del sangue quale Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

#### **4.2. Processo per realizzare forme farmaceutiche**

Le forme farmaceutiche fornite nel presente documento possono essere preparate mediante uno qualsiasi dei metodi di farmacia, ma tutti i metodi includono la fase di portare il principio attivo in associazione con l'eccipiente, che costituisce uno o più ingredienti necessari. In generale, le composizioni vengono preparate miscelando uniformemente (ad esempio, miscela diretta) il principio attivo con eccipienti liquidi o eccipienti solidi finemente suddivisi o entrambi, e poi, se necessario, sagomando il prodotto nella presentazione desiderata (ad esempio, compattazione come compattazione a rulli). Se desiderato, le pastiglie possono essere rivestite mediante tecniche acquose o non acquose standard.

Una forma farmaceutica fornita nel presente documento può essere preparata mediante compressione o stampaggio, facoltativamente con uno o più ingredienti accessori. Le pastiglie pressate possono essere preparate comprimendo in una macchina adatta il principio attivo in una forma a flusso libero come polvere o granuli, facoltativamente miscelati con un eccipiente come sopra e/o un tensioattivo o agente disperdente. Le pastiglie stampate possono essere realizzate stampando in una macchina adatta una miscela del composto in polvere umidificato con un diluente liquido inerte. Un incapsulamento delle formulazioni farmaceutiche fornite nel presente documento può essere effettuato utilizzando capsule di metilcellulosa, alginato di calcio o gelatina.

In alcune forme di realizzazione, i principi attivi e gli eccipienti vengono miscelati direttamente e caricati, per esempio, in una capsula, o pressati direttamente in pastiglie. Una forma farmaceutica mescolata direttamente può essere più vantaggiosa rispetto a una forma farmaceutica compattata (ad esempio, compattata a rulli) in determinati casi, poiché la mescola diretta può ridurre o eliminare gli effetti dannosi per la salute che possono essere causati da particelle aerodiffuse di ingredienti durante la fabbricazione usando un processo di compattazione.

Le formulazioni di mescola diretta possono essere vantaggiose in determinati casi, poiché richiedono solo una fase di mescola, quella

del principio attivo e degli eccipienti, prima di essere lavorate nella forma farmaceutica finale, ad esempio, pastiglia o capsula. Ciò può ridurre al minimo la produzione di particelle o polvere aerodiffuse, mentre i processi di compattazione a rulli possono tendere a produrre polvere. Nel processo di compattazione a rulli, il materiale compattato viene spesso macinato in particelle più piccole per l'ulteriore lavorazione. L'operazione di macinazione può produrre quantità significative di particelle aerodiffuse, poiché lo scopo di questa fase in una fabbricazione è ridurre la granulometria di materiali. Il materiale macinato viene poi mescolato con altri ingredienti prima di fabbricare la forma farmaceutica finale.

Per determinati principi attivi, in particolare per un composto con una solubilità ridotta, la granulometria di principio attivo viene ridotta in una polvere fine allo scopo di aiutare ad aumentare il tasso di solubilizzazione di principio attivo. L'aumento del tasso di solubilizzazione è spesso necessario affinché il principio attivo sia assorbito efficacemente nel tratto gastrointestinale. Tuttavia, affinché le polveri fini vengano mescolate direttamente e caricate sulle capsule, gli eccipienti devono preferibilmente fornire determinate caratteristiche che rendono gli ingredienti idonei al processo di miscelazione diretta. Esempi di tali caratteristiche includono, ma senza limitazioni, caratteristiche di flusso accettabili. In una forma di realizzazione, pertanto, viene fornito nel presente documento l'uso di, e composizioni comprendenti, eccipienti che possono fornire caratteristiche che rendono la miscela risultante adatta per il processo di miscela diretta, ad esempio buone

caratteristiche di flusso. In determinate forme di realizzazione, una formulazione per pastiglia a miscela secca è il modo preferito per produrre le pastiglie fornite nel presente documento.

#### **4.2.1. Setacciatura**

Il processo per realizzare le composizioni farmaceutiche dell'invenzione include preferibilmente la setacciatura del principio attivo e dell'uno o più eccipienti. In una forma di realizzazione, il principio attivo viene fatto passare attraverso un setaccio avente aperture da circa 200 micron a circa 750 micron. In un'altra forma di realizzazione, il principio attivo viene fatto passare attraverso un setaccio con aperture da circa 200 micron a circa 400 micron. In una forma di realizzazione, il principio attivo viene fatto passare attraverso un setaccio avente aperture da circa 300 a circa 400 micron. A seconda dell'uno o più eccipienti usati, variano le aperture di setaccio. Ad esempio, disintegranti e leganti vengono fatti passare attraverso aperture da circa 430 micron a circa 750 micron, da circa 600 micron a circa 720 micron, o circa 710 micron. I lubrificanti vengono tipicamente fatti passare attraverso aperture più piccole, ad esempio, un setaccio da circa 150 micron a circa 250 micron. In una forma di realizzazione, il lubrificante viene fatto passare attraverso un'apertura di setaccio di circa 210 micron.

#### **4.2.2. Pre-mescola**

Dopo che gli ingredienti sono stati setacciati, l'eccipiente e il principio attivo sono miscelati in un miscelatore a diffusione. In una forma

di realizzazione, il tempo di miscelazione è da circa 1 minuto a circa 50 minuti, da circa 5 minuti a circa 45 minuti, da circa 10 minuti a circa 40 minuti, o da circa 10 minuti a circa 25 minuti. In un'altra forma di realizzazione, il tempo di miscelazione è circa 15 minuti.

Quando viene usato più di un eccipiente, gli eccipienti possono essere miscelati in un miscelatore a tamburo per un periodo da circa 1 minuto a circa 20 minuti, o da circa 5 minuti a circa 10 minuti, prima di miscelare con il principio attivo.

#### **4.2.3. Compattazione a rulli**

In una forma di realizzazione, la pre-mescola può essere facoltativamente fatta passare attraverso un compattatore a rulli con un mulino a martelli attaccato allo scarico del compattatore.

#### **4.2.4. Mescola finale**

Quando viene usato un lubrificante, ad esempio sodio stearil fumarato e magnesio stearato, il lubrificante viene miscelato con la pre-mescola al termine del processo per completare la composizione farmaceutica. Questa miscelazione aggiuntiva è da circa 1 minuto a circa 10 minuti, o da circa 3 minuti a circa 5 minuti.

#### **4.2.5. Pastigliatura**

La miscela di formulazione può essere ridotta (ad esempio, tramite compattazione, compressione o stampaggio) nella pastiglia di dimensione e forma desiderate usando, ad esempio, una pressa per

pastiglie o altra apparecchiatura di pastigliatura convenzionale e tecniche standard.

#### **4.2.6. Incapsulamento**

La miscela di formulazione può anche essere facoltativamente incapsulata nell'involucro di capsula di dimensione desiderata usando, per esempio, una macchina di riempimento di capsule o una pressa per pastiglie rotante.

#### **4.3. Kit**

Vengono anche forniti confezioni o kit farmaceutici che comprendono composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento. Un esempio di un kit comprende un avviso nella forma prescritta da un'agenzia governativa che regola la fabbricazione, l'uso o la vendita di prodotti farmaceutici o biologici, il quale avviso riflette un'approvazione dell'agenzia di fabbricazione, uso o vendita per somministrazione umana.

#### **4.4. Metodi di trattamento, prevenzione e gestione**

Nel presente documento vengono fornite composizioni farmaceutiche, come definite nelle rivendicazioni, per l'uso in metodi di trattamento, prevenzione e/o gestione di determinate malattie o disturbi usando le composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento.

Esempi di malattie o disturbi includono, ma senza limitazioni, quei disturbi correlati a PDE4, TNF $\alpha$ , cAMP e/o angiogenesi e includono

malattie o disturbi come varie malattie infiammatorie, malattie polmonari, malattie autoimmuni e malattie immunologiche. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, infiammazione e sue varie forme, cancro, disturbi associati ad angiogenesi, dolore, inclusi, ma senza limitazioni, sindrome dolorosa regionale complessa ("CRPS"), degenerazione maculare ("MD") e sindromi correlate, malattie della pelle, disturbi polmonari, disturbi correlati ad amianto, malattie parassitarie, disturbi da immunodeficienza, disturbi del SNC, lesione del SNC, aterosclerosi e disturbi correlati, sonno disfunzionale e disturbi correlati, emoglobinopatia e disturbi correlati (ad esempio, anemia), tubercolosi e disturbi correlati, disturbi correlati a PDE4/TNF $\alpha$ , malattie infettive, e altre malattie e disturbi vari.

In una forma di realizzazione, malattie o disordini esemplificativi includono, ma senza limitazioni, malattie infiammatorie, virali, genetiche, allergiche, cutanee e autoimmuni. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, artrite, HIV, epatite, acne, sindrome da distress respiratorio dell'adulto, malattie da riassorbimento osseo, malattie infiammatorie polmonari croniche, dermatite, dematomiosite, fibrosi cistica, Lichen planus, shock settico, sepsi, shock endotossico, shock emodinamico, sindrome da sepsi, lesione da riperfusione post-ischemica, meningite, psoriasi, malattia fibrotica, cachessia, malattia del trapianto contro l'ospite, rigetto di trapianto, malattia autoimmune, spondilite reumatoide, malattia di Behcet, dermatite, malattia di Crohn, colite ulcerosa, malattia infiammatoria intestinale, rosacea, sclerosi multipla, lupus eritematoso

sistemico, ENL in lebbra, sacoidosi, danni da radiazioni, cancro, asma, uveite o lesione alveolare iperossica.

In una forma di realizzazione, la malattia è psoriasi. In un'altra forma di realizzazione, la psoriasi è psoriasi a placche.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia è artrite. In un'altra forma di realizzazione, l'artrite è artrite psoriasica, artrite reumatoide, osteoartrite o artrite gottosa acuta.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia è una malattia della pelle. In un'altra forma di realizzazione, la malattia della pelle è acne, dermatite o dermatomiosite. In un'altra forma di realizzazione, la dermatite è dermatite atopica o dermatite da contatto.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia è sarcoidosi. In un'altra forma di realizzazione, la sarcoidosi è sarcoidosi cutanea cronica.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia è uveite.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia è rosacea.

In un'altra forma di realizzazione, la malattia è Lichen Planus.

In altre forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi di trattamento, prevenzione e/o gestione di varie altre malattie o disturbi usando le composizioni e le formulazioni prodotte nel presente documento. Esempi di altre malattie o disturbi sono forniti in quanto segue.

Esempi di cancro e condizioni precancerose includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nei brevetti statunitensi n. 6,281,230 e 5,635,517 di Muller et al., in varie pubblicazioni di brevetto statunitensi a nome Zeldis, incluse le pubblicazioni n. 2004/0220144A1, pubblicate il 4 novembre 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome [trattamento di sindrome mielodisplastica]); 2004/0029832A1, pubblicate il 12 febbraio 2004 (Treatment of Various Types of Cancer [trattamento di vari tipi di cancro]); e 2004/0087546, pubblicate il 6 maggio 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases [trattamento di malattie mieloproliferative]). Esempi includono anche quelli descritti in WO 2004/103274, pubblicato il 2 dicembre 2004.

Determinati esempi di cancro includono, ma senza limitazioni, cancri della pelle, come melanoma; cancro a linfonodi; mammella; cervice; utero; tratto gastrointestinale; polmone; ovaio; prostata; colon; retto; bocca; cervello; testa e collo; gola; testicoli; rene; pancreas; ossa; milza; fegato; vescica; laringe; passaggi nasali; e tumori correlati ad AIDS. I composti sono utili anche per trattare cancri del sangue e del midollo osseo, come mieloma multiplo e leucemie acute e croniche, per esempio leucemie linfoblastiche, mieloidi, linfocitiche e mielocitiche. I composti forniti nel presente documento possono essere usati per trattare, prevenire o gestire tumori primari o metastatici.

Altri cancri includono, ma senza limitazioni, neoplasia maligna avanzata, amiloidosi, neuroblastoma, meningioma, emangiopericitoma,

metastasi cerebrali multiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco cerebrale, prognosi sfavorevole di tumore cerebrale maligno, glioma maligno, glioma maligno ricorrente, astrocitoma anaplastico, oligodendroglioma anaplastico, tumore neuroendocrino, adenocarcinoma rettale, cancro coloretale Dukes C & D, carcinoma coloretale non resecabile, carcinoma epatocellulare metastatico, sarcoma di Kaposi, leucemia mieloblastica acuta con carotipo, leucemia linfocitica cronica (CLL), linfoma di Hodgkin, linfoma non Hodgkin, linfoma cutaneo a cellule T, linfoma cutaneo a cellule B, linfoma diffuso a grandi cellule B, linfoma follicolare di basso grado, melanoma metastatico (melanoma localizzato, incluso, ma senza limitazioni, melanoma oculare), mesotelioma maligno, sindrome del mesotelioma di effusione pleurica maligna, carcinoma peritoneale, carcinoma sieroso papillare, sarcoma ginecologico, sarcoma dei tessuti molli, sclerodermia, vasculite cutanea, istiocitosi cellulare di Langerhans, leiomioma, fibrodisplasia ossificante progressiva, cancro della prostata refrattario a ormoni, sarcoma dei tessuti molli resecato ad alto rischio, carcinoma epatocellulare non resecabile, macroglobulinemia di Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cancro delle tube di Falloppio, cancro della prostata indipendente dagli androgeni, cancro della prostata non metastatico in stadio IV dipendente dagli androgeni, cancro della prostata insensibile agli ormoni, cancro della prostata insensibile alla chemioterapia, carcinoma tiroideo papillare, carcinoma tiroideo follicolare, carcinoma tiroideo midollare e leiomioma. In una forma di

realizzazione specifica, il cancro è metastatico. In un'altra forma di realizzazione, il cancro è refrattario o resistente a chemioterapia o radiazioni.

In una forma di realizzazione, le malattie o i disturbi sono varie forme di leucemia come leucemia linfocitica cronica, leucemia mielocitica cronica, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mielogena acuta e leucemia mieloblastica acuta, incluse leucemie che sono recidivanti, refrattarie o resistenti, come divulgato nella pubblicazione statunitense n. 2006/0030594, pubblicata il 9 febbraio 2006.

Il termine "leucemia" si riferisce a neoplasie maligne dei tessuti ematopoietici. La leucemia include, ma senza limitazioni, leucemia linfocitica cronica, leucemia mielocitica cronica, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mielogena acuta e leucemia mieloblastica acuta. La leucemia può essere recidivante, refrattaria o resistente a una terapia convenzionale. Il termine "recidivante" si riferisce a una situazione in cui pazienti che hanno avuto una remissione di leucemia dopo una terapia presentano un ritorno di cellule leucemiche nel midollo e una diminuzione di cellule ematiche normali. Il termine "refrattario o resistente" si riferisce a una circostanza in cui i pazienti, anche dopo un trattamento intensivo, presentano cellule di leucemia residue nel loro midollo.

In un'altra forma di realizzazione, le malattie o i disturbi sono vari tipi di linfomi, incluso il linfoma non Hodgkin (NHL). Il termine "linfoma" si riferisce a un gruppo eterogeneo di neoplasie che si originano nei sistemi

reticoloendoteliale e linfatico. "NHL" si riferisce a una proliferazione monoclonale maligna di cellule linfoidei in siti del sistema immunitario, inclusi linfonodi, midollo osseo, milza, fegato e tratto gastrointestinale. Esempi di NHL includono, ma senza limitazioni, linfoma mantellare (MCL), linfoma linfocitico di differenziazione intermedia, linfoma linfocitico intermedio (ILL), linfoma linfocitico diffuso scarsamente differenziato (PDL), linfoma centrocitico, linfoma diffuso a piccole cellule clivate (DSCCL), linfoma follicolare e qualsiasi tipo di linfoma mantellare che può essere osservato al microscopio (linfoma nodulare, diffuso, blastico e di zona mantellare).

Esempi di malattie e disturbi associati a, o caratterizzati da, angiogenesi indesiderata includono, ma senza limitazioni, malattie infiammatorie, malattie autoimmuni, malattie virali, malattie genetiche, malattie allergiche, malattie batteriche, malattie neovascolari oculari, malattie neovascolari coroideali, malattie neovascolari della retina e rubeosi (neovascolarizzazione dell'angolo). Esempi specifici delle malattie e disturbi associati a, o caratterizzati da, angiogenesi indesiderata includono, ma senza limitazioni, artrite, endometriosi, malattia di Crohn, insufficienza cardiaca, insufficienza cardiaca avanzata, insufficienza renale, endotossemia, sindrome da shock tossico, osteoartrite, replicazione di retrovirus, deperimento, meningite, fibrosi indotta da silice, fibrosi indotta da amianto, disturbo veterinario, ipercalcemia associata a neoplasia maligna, ictus, shock circolatorio,

periodontite, gengivite, anemia macrocitica, anemia refrattaria e sindrome da delezione 5q.

Esempi di dolore includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione di brevetto statunitense n. 2005/0203142, pubblicata il 15 settembre 2005. Tipi specifici di dolore includono, ma senza limitazioni, dolore nocicettivo, dolore neuropatico, dolore misto di dolore nocicettivo e neuropatico, dolore viscerale, emicrania, cefalea e dolore post-operatorio.

Esempi di dolore nocicettivo includono, ma senza limitazioni, dolore associato a ustioni chimiche o termiche, tagli della pelle, contusioni della pelle, osteoartrite, artrite reumatoide, tendinite e dolore miofasciale.

Esempi di dolore neuropatico includono, ma senza limitazioni, CRPS di tipo I, CRPS di tipo II, distrofia simpatica riflessa (RSD), distrofia neurovascolare riflessa, distrofia riflessa, sindrome del dolore mantenuto simpaticamente, causalgia, atrofia ossea di Sudeck, algoneurodistrofia, sindrome spala-mano, distrofia post-traumatica, nevralgia del trigemino, nevralgia post erpetica, dolore correlato a cancro, dolore dell'arto fantasma, fibromialgia, sindrome da fatica cronica, dolore da lesione del midollo spinale, dolore centrale post-ictus, radicolopatia, neuropatia diabetica, dolore post-ictus, neuropatia luetica e altre condizioni neuropatiche dolorose come quelle indotte da farmaci come vincristina e velcade.

Come utilizzati nel presente documento, i termini “sindrome dolorosa regionale complessa”, “CRPS” e “CRPS e sindromi correlate” indicano un disturbo doloroso cronico caratterizzato da uno o più dei seguenti: dolore, spontaneo o evocato, inclusa allodinia (risposta dolorosa a uno stimolo che non è di solito doloroso) e iperalgesia (risposta esagerata a uno stimolo che di solito è solo leggermente doloroso); dolore che è sproporzionato all’evento scatenante (ad esempio anni di dolore intenso dopo una distorsione alla caviglia); dolore regionale che non è limitato a una singola distribuzione di nervi periferici; e disregolazione autonoma (ad esempio, edema, alterazione del flusso sanguigno e iperidrosi) associata a cambiamenti trofici della pelle (anomalie della crescita di capelli e unghie e ulcerazione cutanea).

Esempi di MD e sindromi correlate includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione di brevetto statunitense n. 2004/0091455, pubblicata il 13 marzo 2004. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, MD atrofica (secca), MD essudativa (umida), maculopatia legata all’età (ARM), neovascolarizzazione coroideale (CNVM), distacco dell’epitelio pigmentato retinico (PED) e atrofia dell’epitelio pigmentato retinico (RPE).

Esempi di malattie della pelle includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2005/0214328A1, pubblicata il 29 settembre 2005. Esempi specifici includono, ma senza

limitazioni, cheratosi e sintomi correlati, malattie o disturbi della pelle caratterizzati da proliferazioni dell'epidermide, acne e rughe.

Come utilizzato nel presente documento, il termine "cheratosi" si riferisce a qualsiasi lesione sull'epidermide marcata dalla presenza di proliferazioni circoscritte dello strato corneo, incluse, ma senza limitazioni, cheratosi attinica, cheratosi seborroica, cheratoacantoma, cheratosi follicolare (malattia di Darier), cheratosi follicolare inversa, cheratoderma palmoplantare (PPK, cheratosi palmare e plantare), cheratosi pilare e stuccocheratosi. Il termine "cheratosi attinica" si riferisce anche a cheratosi senile, keratosis senilis, verruca senile, piana senile, cheratosi solare, cheratoderma o cheratoma. Il termine "cheratosi seborroica" si riferisce anche a verruca seborroica, verruca senile, o papilloma a cellule basali. La cheratosi è caratterizzata da uno o più dei seguenti sintomi: papule, placche, spicole o noduli dall'aspetto ruvido, squamosi ed eritematosi su superfici esposte (ad esempio volto, mani, orecchie, collo, gambe e torace); escrescenze di cheratina, note come corni cutanei; ipercheratosi; teleangectasie; elastosi; lentiggini pigmentate; acantosi; paracheratosi; discheratosi; papillomatosi; iperpigmentazione delle cellule basali; atipia cellulare; figure mitotiche; adesione cellulare anomala; infiltrati infiammatori densi e modesta prevalenza di carcinomi a cellule squamose.

Esempi di malattie o disturbi della pelle caratterizzati da proliferazioni dell'epidermide includono, ma senza limitazioni, qualsiasi

condizione, malattia o disturbo marcato dalla presenza di proliferazioni dell'epidermide, incluse, ma senza limitazioni, infezioni associate a papilloma virus, cheratosi arsenicali, segno di Leser-Trélat, disceratoma verrucoso (WD), tricostasi spinulosa (TS), eritrocheratodermia variabile (EKV), ittiosi fetale (ittiosi arlecchino), ispessimenti sulle nocche, melanoacantoma cutaneo, porokeratosi, psoriasi, carcinoma a cellule squamose, papillomatosi confluyente e reticolata (CRP), acrocordoni, corno cutaneo, malattia di Cowden (sindrome da amartoma multiplo), dermatosi papulosa nigra (DPN), sindrome da nevo epidermico (ENS), ittiosi vulgare, mollusco contagioso, prurigo nodulare e acantosi nigricans (AN).

Esempi di disturbi polimonari ncludono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2005/0239842A1, pubblicata il 27 ottobre 2005. Esempi specifici includono ipertensione polmonare e disturbi correlati. Esempi di ipertensione polmonare e disturbi correlati includono, ma senza limitazioni: ipertensione polmonare primaria (PPH); ipertensione polmonare secondaria (SPH); PPH familiare; PPH sporadica; ipertensione polmonare pre-capillare; ipertensione arteriosa polmonare (PAH); ipertensione arteriosa polmonare; ipertensione polmonare idiopatica; arteriopatia polmonare trombotica (TPA); arteriopatia polmonare plesiogenica; ipertensione polmonare di classi funzionali da I a IV; e ipertensione polmonare associata a, correlata o secondaria a, disfunzione ventricolare sinistra, malattia valvolare mitralica, pericardite costrittiva, stenosi aortica,

cardiomiopatia, fibrosi mediastinica, drenaggio venoso polmonare anomalo, malattia veno-occlusiva polmonare, malattia vascolare del collagene, cardiopatia congenita, infezione da virus HIV, farmaci e tossine come fenfluramine, cardiopatia congenita, ipertensione venosa polmonare, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia interstiziale polmonare, disturbi respiratori del sonno, disturbo da ipoventilazione alveolare, esposizione cronica ad alta quota, malattia polmonare neonatale, displasia alveolare-capillare, anemia falciforme, altri disturbi di coagulazione, tromboembolia cronica, malattia del tessuto connettivo, lupus incluso lupus sistemico e cutaneo, schistosomiasi, sarcoidosi o emangiomatosi capillare polmonare.

Esempi di disturbi correlati ad amianto includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2005/0100529, pubblicata il 12 maggio 2005. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, mesotelioma, asbestosi, versamento pleurico maligno, versamento essudativo benigno, placche pleuriche, calcificazione pleurica, ispessimento pleurico diffuso, atelettasia arrotondata, masse fibrotiche e cancro ai polmoni.

Esempi di malattie parassitarie includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2006/0154880, pubblicata il 13 luglio 2006. Malattie parassitarie includono malattie e disturbi causati da parassiti intracellulari umani come, ma senza limitazioni, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovari*, *L.*

*infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, e *O. volvulus*. Altre malattie e disturbi causati da parassiti intracellulari non umani come, ma senza limitazioni, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, e *Theileria ssp.*, sono anch'esse incluse. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, malaria, babesiosi, tripanosomiasi, leishmaniosi, toxoplasmosi, meningoencefalite, cheratite, amebiasi, giardiasi, criptosporidiosi, isosporiasi, ciclosporiasi, microsporidiosi, ascariasi, trichuriasi, ancilostomiasi, strongiloidiasi, toxocariasi, trichinosi, filariosi linfatica, oncocerciasi, filariosi, schistosomiasi e dermatite causata da schistosomi animali.

Esempi di disturbi da immunodeficienza includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2006/0188475, pubblicata il 24 agosto 2006. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, deficit di adenosina deaminasi, deficit di anticorpi con IG normali o elevate, atassia-telangiectasia, sindrome di linfociti nudi, immunodeficienza variabile comune, deficit di IG con iper-IgM, delezioni di catena pesante di IG, deficit di IgA, immunodeficienza con timoma, disgenesi reticolare, sindrome di Nezelof, deficit selettivo di sottoclassi di IgG, ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia,

sindrome di Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia legata al cromosoma X, immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X.

Esempi di disturbi del SNC includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2005/0143344, pubblicata il 30 giugno 2005. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, includono, ma senza limitazioni, sclerosi laterale amiotrofica, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, malattia di Huntington, sclerosi multipla, altri disturbi neuroimmunologici come sindrome di Tourette, delirio o alterazioni della coscienza che si verificano in un breve periodo di tempo, e disturbo amnestico o disturbi della memoria lievi che si verificano in assenza di altri disturbi del sistema nervoso centrale.

Esempi di lesioni del SNC e sindromi correlate includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2006/0122228, pubblicata l'8 giugno 2006. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, lesione/danno al SNC e sindromi correlate, includono, ma senza limitazioni, lesione cerebrale primaria, lesione cerebrale secondaria, lesione cerebrale traumatica, lesione cerebrale focale, lesione assonale diffusa, lesione alla testa, commozione cerebrale, sindrome post-concussione, contusione e lacerazione cerebrale, ematoma subdurale, ematoma epidurale, epilessia post-traumatica, stato vegetativo cronico, SCI completa, SCI incompleta, SCI acuta, SCI subacuta, SCI cronica, sindrome centrale del midollo, sindrome di Brown-Sequard, sindrome anteriore del midollo, sindrome

del cono midollare, sindrome della cauda equina, shock neurogenico, shock spinale, livello alterato di coscienza, cefalea, nausea, emesi, perdita di memoria, vertigini, diplopia, visione offuscata, labilità emotiva, disturbi del sonno, irritabilità, incapacità di concentrarsi, nervosismo, deterioramento comportamentale, deficit cognitivo e convulsioni.

Esempi di aterosclerosi e condizioni correlate includono, ma senza limitazioni, quelli divulgati nella pubblicazione statunitense n. 2002/0054899, pubblicata il 9 maggio 2002. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, tutte le forme di condizioni che implicano aterosclerosi, inclusa restenosi dopo intervento vascolare come angioplastica, stent, aterectomia e innesto. Tutte le forme di intervento vascolare sono contemplate nel presente documento, incluse malattie del sistema cardiovascolare e renale, quali, ma senza limitazioni, angioplastica renale, intervento coronarico percutaneo (PCI), angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA), angioplastica transluminale percutanea carotidea (PTA), innesto di bypass coronarico, angioplastica con impianto di stent, intervento transluminale percutaneo periferico delle arterie iliache, femorali o poplitee, e intervento chirurgico usando innesti artificiali impregnati. Il seguente diagramma fornisce un elenco delle principali arterie sistemiche che possono necessitare di trattamento, tutte le quali sono contemplate nel presente documento:

Arteria	Aree del corpo interessate
Ascellare	Spalla e ascella
Brachiale	Braccio
Brachiocefalica	Testa, collo e braccio
Celiaca	Si divide in arterie gastrica, splenica ed epatica sinistre
Carotide comune	Collo
Iliaca comune	Si divide in arterie iliache esterna e interna
Coronarica	Cuore
Femorale profonda	Coscia
Digitale	Dita
Dorsale del piede	Piede
Carotide esterna	Regioni del collo ed esterne della testa
Iliaca esterna	Arteria femorale

Arteria	Aree del corpo interessate
Femorale	Coscia
Gastrica	Stomaco
Epatica	Fegato, cistifellea, pancreas e duodeno
Mesenterica inferiore	Colon discendente, retto e parete pelvica
Carotide interna	Regioni del collo e interne della testa
Iliaca interna	Retto, vescica urinaria, genitali esterni, glutei, utero e vagina
Gastrica sinistra	Esofago e stomaco
Sacrale mediana	Sacro
Ovarica	Ovaie
Palmare	Mano
Peroneale	Polpaccio

Arteria	Aree del corpo interessate
Poplitea	Ginocchio
Tibiale posteriore	Polpaccio
Polmonare	Polmoni
Radiale	Avambraccio
Renale	Reni
Splenica	Stomaco, pancreas e milza
Succlavia	Spalla
Mesenterica superiore	Pancreas, intestino tenue, colon ascendente e trasverso
Testicolare	Testicoli
Ulnare	Avambraccio

Esempi di sonno disfunzionale e sindromi correlate includono, ma senza limitazioni, quelli divulgati nella pubblicazione statunitense n. 2005/0222209A1, pubblicata il 6 ottobre 2005. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, ronco, apnea del sonno, insonnia, narcolessia, sindrome delle gambe senza riposo, terrori notturni,

sonnambulismo, alimentazione nel sonno e sonno disfunzionale associato a condizioni neurologiche o infiammatorie croniche. Condizioni neurologiche o infiammatorie croniche, includono, ma senza limitazioni, sindrome dolorosa regionale complessa, lombalgia cronica, dolore muscoloscheletrico, artrite, radicolopatia, dolore associato a cancro, fibromialgia, sindrome da affaticamento cronico, dolore viscerale, dolore vescicale, pancreatite cronica, neuropatie (diabetiche, post-erpetiche, traumatiche o infiammatorie) e disturbi neurodegenerativi come malattia di Parkinson, malattia di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica, sclerosi multipla, malattia di Huntington, bradicinesia; rigidità muscolare; tremore parkinsoniano; andatura parkinsoniana; blocco motorio; depressione; deficit di memoria a lungo termine, sindrome di Rubinstein-Taybi (RTS); demenza; instabilità posturale; disturbi ipocinetici; disturbi della sinucleina; atrofie multisistemica; degenerazione striatonigrale; atrofia olivopontocerebellare; sindrome di Shy-Drager; malattia del motoneurone con caratteristiche parkinsoniane; demenza a corpi di Lewy; disturbi patologici di Tau; paralisi sopranucleare progressiva; degenerazione corticobasale; demenza frontotemporale; disturbi da patologia amiloide; deterioramento cognitivo lieve; malattia di Alzheimer con parkinsonismo; malattia di Wilson; malattia di Hallervorden-Spatz; malattia di Chediak-Hagashi; atassia spinocerebellare SCA-3; parkinsonismo di distonia legata al cromosoma X; malattia da prioni; disturbi ipercinetici; corea; ballismo; tremori distonici; sclerosi laterale amiotrofica (SLA); trauma del SNC e mioclono.

Esempi di emoglobinopatia e disturbi correlati includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione statunitense n. 2005/0143420A1, pubblicata il 30 giugno 2005. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, emoglobinopatia, anemia falciforme e qualsiasi altro disturbo correlato alla differenziazione delle cellule CD34+.

Esempi di tubercolosi (TB) e disturbi correlati includono, ma senza limitazioni, quelli descritti nella pubblicazione PCT n. WO 2010/093588, pubblicata il 9 febbraio 2010. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni, TB polmonare e TB estrapolmonare (lesioni da TB remote) come, ma senza limitazioni, TB genitourinaria (ad esempio, TB renale), meningite tubulare, TB militare, peritonite tubercolare, pericardite tubercolare, linfadenite tubercolare, TB di ossa e articolazioni, TB gastrointestinale e TB epatica. In determinate forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi per trattare, prevenire e/o gestire i sintomi associati a TB. Esempi includono, ma senza limitazioni, tosse, dispnea, linfadenopatia ilare, atelettasia segmentaria, gonfiore dei linfonodi, atelettasia lobare, caviazione polmonare, febbre, cefalea incessante, nausea, sonnolenza, stupore, coma, torcicollo, debolezza e malessere.

I disturbi correlati a TB includono spesso altre infezioni micobatteriche, i cui sintomi assomigliano a quelli di TB. Esempi di tali disturbi includono, ma senza limitazioni, disturbi causati da complesso di *M. avium* (MAC; *M. avium* e *M. intracellulare*), complesso di *M. kansasii*,

*M. xenopy*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. leprae*, e *M. fortuitum* (*M. fortuitum* e *M. chelonae*). Esempi di disturbi causati da questi micobatteri includono, ma senza limitazioni, malattie polmonari, linfadenite, malattie cutanee, ferite, e infezioni da corpi estranei. In determinate forme di realizzazione, trattamento, prevenzione e/o gestione di altre malattie granulomatosi sono altresì racchiusi nel presente documento. Esempi di tali malattie includono, ma senza limitazioni: malattie causate da agenti infettivi come istoplasmosi, cryptococcus, schistosomiasi e leishmaniosi; malattie causate da reazioni allergiche come berilliosi; malattie causate da agenti non infettivi come polmonite da aspirazione e reazione a corpi estranei; malattie a causa genetica come malattia granulomatosa cronica; e malattie di cause sconosciute come sarcoidosi, malattia di Crohn e febbre da graffio di gatto.

Esempi di disturbi correlati a TNF $\alpha$  includono, ma senza limitazioni, quelli descritti in WO 98/03502 e WO 98/54170. Esempi specifici includono, ma senza limitazioni: endotossemia o sindrome da shock tossico; cachessia; sindrome da distress respiratorio dell'adulto; malattie da riassorbimento osseo come artrite; ipercalcemia; reazione da trapianto contro l'ospite; malaria cerebrale; infiammazione; crescita tumorale; malattie infiammatorie polmonari croniche; lesione da ri-perfusione; infarto del miocardio; ictus; shock circolatorio; artrite reumatoide; malattia di Crohn; infezione da HIV e AIDS; altri disturbi quali artrite reumatoide, spondilite reumatoide, osteoartrite, artrite psoriasica e altre condizioni artritiche, shock settico, sepsis, shock endotossico,

malattia da trapianto contro l'ospite, deperimento, malattia di Crohn, colite ulcerosa, sclerosi multipla, lupus eritromatoso sistemico, ENL in lebbra, HIV, AIDS e infezioni opportunistiche in AIDS; disturbi come shock settico, sepsi, shock endotossico, shock emodinamico e sindrome da sepsi, lesione da riperfusione post-ischemica, malaria, infezione micobatterica, meningite, psoriasi, insufficienza cardiaca congestizia, malattia fibrotica, cachessia, rigetto di trapianto, condizioni oncogene o cancerose, asma, malattia autoimmune, danni da radiazioni e lesione alveolare iperossica; infezioni virali, come quelle causate da virus dell'herpes; congiuntivite virale; o dermatite atopica.

In altre forme di realizzazione, l'uso di composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento è racchiuso in varie applicazioni immunologiche, in particolare, come adiuvanti dei vaccini, in particolare adiuvanti di vaccini anticancro, come divulgato nella pubblicazione statunitense n. 2007/0048327, pubblicata il 1° marzo 2007. Queste forme di realizzazione riguardano anche le composizioni farmaceutiche fornite in questo documento per l'uso in combinazione con vaccini per trattare o prevenire cancro o malattie infettive, e altri vari usi come riduzione e desensibilizzazione di reazioni allergiche.

## **5. ESEMPI**

Le forme di realizzazione fornite nel presente documento possono essere comprese più pienamente facendo riferimento agli esempi che seguono. Questi esempi intendono essere illustrativi delle

composizioni farmaceutiche fornite nel presente documento, ma non sono in alcun modo limitativi.

### **5.1. Formulazione farmaceutica**

La tabella 1 illustra una formulazione di lotto e una formulazione d'idosaggio orale per una porzione di nucleo contenente il Composto A.

Tabella 1

<b>Nome commerciale</b>	<b>Nome comune</b>	<b>Percento in peso</b>
Composto A		10,00%
316, Fast-Flo®	Lattosio monoidrato	60,00%
Avicel® PH-102	Cellulosa microcristallina	26,25%
Ac-Di-Sol®	Sodio croscarmellosso	3,00%
	Magnesio stearato	0,75%
		100,0%

La formulazione di nucleo è stata preparata secondo la percentuale in peso fornita sopra. Nella tabella, il valore del Composto A presuppone la potenza di 100% p/p. Il peso effettivo immesso è stato regolato a seconda della purezza e del contenuto di acqua assegnati. Il lattosio è stato regolato per mantenere il peso di lotto.

## 5.2. Formulazioni di rivestimento

### 5.2.1. Formulazione di rivestimento 1

Tre formulazioni di rivestimento, aventi rispettivamente colore rosa, marrone e beige, sono state realizzate usando gli ingredienti elencati nella Tabella 2 di seguito:

Tabella 2

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Alcol polivinilico	40,0	40,0	40,0
Macrogol/PEG 3350	20,2	20,2	20,2
Talco	14,8	14,8	14,8
Diossido di titanio	24,6	12,13	22,99
Ossido di ferro rosso	0,4	1,22	1,18
Ossido di ferro giallo	-	11,65	0,43
Ossido di ferro nero	-	-	0,4

### 5.2.2. Formulazione di rivestimento 2

Tre formulazioni di rivestimento, aventi rispettivamente colore rosa, marrone e beige, sono state realizzate usando gli ingredienti elencati nella Tabella 3 di seguito:

Tabella 3

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Lattosio monoidrato	33,0	33,0	31,0
Idrossi-propil-metilcellulosa 6cP	31,0	31,0	31,0
Macrogol/PEG 3350	5,0	5,0	5,0
Triacetina	4,0	4,0	4,0
Diossido di titanio	26,5	12,47	26,0
Ossido di ferro rosso	0,5	2,1	1,7
Ossido di ferro giallo	-	12,43	0,6
Ossido di ferro nero	-	-	0,7

### 5.2.3. Formulazione di rivestimento 3

Tre formulazioni di rivestimento, aventi rispettivamente colore rosa, marrone e beige, sono state realizzate usando gli ingredienti elencati nella Tabella 4 di seguito:

Tabella 4

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Polidestrosio FCC	26,0	26,0	26,0

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Idrossi-propil-metilcellulosa 15cP	31,0	31,0	31,0
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodestrina	5,0	5,0	5,0
Trigliceridi a catena media	2,0	2,0	2,0
Diossido di titanio	28,5	14,47	26,0
Ossido di ferro rosso	0,5	2,1	1,7
Ossido di ferro giallo	-	12,43	0,6
Ossido di ferro nero	-	-	0,7

#### **5.2.4. Formulazione di rivestimento 4**

Tre formulazioni di rivestimento, aventi rispettivamente colore rosa, marrone e beige, sono state realizzate usando gli ingredienti elencati nella Tabella 5 di seguito:

Tabella 5

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Polidestrosio FCC	26,0	26,0	26,0

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Idrossi-propil-metilcellulosa 15cP	31,0	31,0	31,0
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodestrina	5,0	5,0	5,0
Diossido di titanio	30,5	16,47	28,0
Ossido di ferro rosso	0,5	2,1	1,7
Ossido di ferro giallo	-	12,43	0,6
Ossido di ferro nero	-	-	0,7

### **5.2.5. Formulazione di rivestimento 5**

Tre formulazioni di rivestimento, aventi rispettivamente colore rosa, marrone e beige, sono state realizzate usando gli ingredienti elencati nella Tabella 6 di seguito:

Tabella 6

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Polidestrosio FCC	26,0	26,0	26,0
Idrossi-propil-metilcellulosa 15cP	31,0	31,0	31,0

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodestrina	5,0	5,0	5,0
Triacetina	4,0	4,0	4,0
Diossido di titanio	26,5	12,47	24,0
Ossido di ferro rosso	0,5	2,1	1,7
Ossido di ferro giallo	-	12,43	0,6
Ossido di ferro nero	-	-	0,7

### **5.2.6. Formulazione di rivestimento 6**

Tre formulazioni di rivestimento, aventi rispettivamente colore rosa, marrone e beige, sono state realizzate usando gli ingredienti elencati nella Tabella 7 di seguito:

Tabella 7

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Polidestrosio FCC	13,0	13,0	13,0
Idrossi-propil-metilcellulosa 15cP	44,0	44,0	44,0

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodestrina	5,0	5,0	5,0
Trigliceridi a catena media	4,0	4,0	4,0
Diossido di titanio	26,5	12,47	24,0
Ossido di ferro rosso	0,5	2,1	1,7
Ossido di ferro giallo	-	12,43	0,6
Ossido di ferro nero	-	-	0,7

### **5.3. Formulazione di pastiglia (nucleo + rivestimento)**

Una formulazione di pastiglia completa, includente nucleo e rivestimento, è stata preparata usando gli ingredienti elencati nella Tabella 8 di seguito:

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
<b><u>Nucleo</u></b>			
Composto A	10,00	10,00	10,00
Lattosio monoidrato (316, Fast-Flo®)	60,00	60,00	60,00

<b>Ingrediente (%p/p)</b>	<b>Rosa</b>	<b>Marrone</b>	<b>Beige</b>
<b><u>Nucleo</u></b>			
Cellulosa microcristallina (Avicel® PH-102)	26,25	26,25	26,25
Sodio croscarmellosso (AC-di-®sol )	3,00	3,00	3,00
Magnesio stearato	0,75	0,75	0,75
Totale	100	100	100
<b><u>Rivestimento</u></b>			
Alcol polivinilico	40,00	40,00	40,00
Macrogol/PEG 3350	20,20	20,20	20,20
Talco	14,80	14,80	14,80
Diossido di titanio	24,60	12,13	22,99
Ossido di ferro rosso	0,40	1,22	1,18
Ossido di ferro giallo	-	11,65	0,43
Ossido di ferro nero	-	-	0,40
Totale	100	100	100

#### **5.4. Stabilità di formulazione**

Le pastiglie sono state rivestite con formulazioni di colore diverso in base all'alcol polivinilico. (Si veda la sezione 5.3, sopra). Il rivestimento colorato è stato applicato per ottenere un aumento in peso di 4% delle formulazioni di nucleo. Per alcune delle pastiglie, il rivestimento è stato continuato con sospensione di rivestimento trasparente per ottenere un target di aumento di peso di 1% (ossia un totale di 5% di aumento di peso). Le pastiglie sono state poste in camere di stabilità a piatto aperto a condizioni di temperatura e umidità accelerate (40 °C/75% UR) per valutare variazioni di colore.

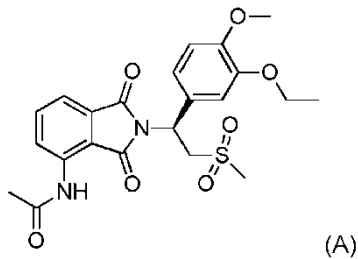
Non è stato osservato sbiadimento di colore nelle pastiglie dopo 24 ore, 48 ore e 72 ore. È stata osservata una leggera opacità nel colore per le pastiglie rivestite con colore e rivestimento trasparente dopo 72 ore. I risultati indicano che la formulazione descritta nella sezione 5.3 sopra, con o senza rivestimento trasparente, ha una stabilità adeguata, in particolare in relazione alle variazioni di colore.

Sebbene nel presente documento siano forniti esempi di determinate forme di realizzazione particolari, risulterà evidente ai tecnici del ramo che possono essere apportati vari cambiamenti e modifiche. Tali modifiche sono intese rientrare anch'esse nella portata delle rivendicazioni allegate.

## Rivendicazioni

1. Composizione farmaceutica sotto forma di una pastiglia, comprendente:

i) una composizione di nucleo comprendente un composto A:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile in una quantità da 5% a 25% in peso della composizione di nucleo totale, una carica, un disintegrante e un lubrificante, in cui la carica comprende lattosio monoidrato in una quantità da 50% a 65% in peso della composizione di nucleo totale; e

ii) una formulazione di rivestimento.

2. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1, in cui il composto A o un suo sale farmaceuticamente accettabile è presente in una quantità di:

(i) da 5% a 15% in peso della composizione di nucleo totale;

(ii) da 10% a 15% in peso della composizione di nucleo totale; o

(iii) circa 10% in peso della composizione di nucleo totale; in cui il termine “circa” indica una percentuale in peso all’interno di 30% della percentuale in peso specificata.

3. Composizione farmaceutica della rivendicazione 1 o 2, in cui la composizione di nucleo comprende inoltre cellulosa come carica.

4. Composizione farmaceutica della rivendicazione 3, in cui la cellulosa è presente in una quantità da 10% a 50% in peso della composizione di nucleo totale.

5. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il disintegrante è croscarmellosio.

6. Composizione farmaceutica della rivendicazione 5, in cui il croscarmellosio è presente in una quantità da 2% a 8% in peso della composizione di nucleo totale.

7. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui il lubrificante è magnesio stearato.

8. Composizione farmaceutica della rivendicazione 7, in cui il magnesio stearato è presente in una quantità da 0,25% a 5% della composizione di nucleo totale.

9. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, in cui il disintegrante è croscarmellosio.

10. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9, in cui la formulazione di rivestimento comprende

uno o più eccipienti, in cui l'eccipiente è un agente di rivestimento, un legante, un lubrificante, un agente stabilizzante, un plastificante, un adesivo, un glidante, un diluente o una loro combinazione.

11. Composizione farmaceutica della rivendicazione 10, in cui l'eccipiente è

- (i) alcol polivinilico,
  - (ii) polietilenglicole,
  - (iii) talco,
  - (iv) uno o più agenti coloranti,
- o una loro combinazione.

12. Composizione farmaceutica della rivendicazione 11, in cui

(i) l'alcol polivinilico è presente in una quantità da 35% a 45% in peso della formulazione di rivestimento totale, o/e

(ii) il polietilenglicole è presente in una quantità da 20% a 25% in peso della formulazione di rivestimento totale, o/e

(iii) il talco è presente in una quantità da 10% a 15% in peso della formulazione di rivestimento totale, o/e

(iv) gli agenti coloranti sono presenti in una quantità da 25% a 30% in peso della formulazione di rivestimento totale.



13. Composizione farmaceutica di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-12 per l'uso come medicamento.

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.