

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 026**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08771632 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2170828**

54 Título: **N-arilpiridinonas sustituidas como inhibidores fibróticos**

30 Prioridad:

20.06.2007 US 945136 P

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

05.04.2013

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1261 LIBERTY WAY SUITE C
VISTA, CA 92081, US**

72 Inventor/es:

**GANT, THOMAS, G. y
SARSHAR, SEPEHR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 400 026 T3

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

DESCRIPCIÓN

N-arilpiridinonas sustituidas como inhibidores fibróticos.

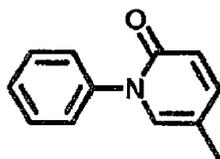
La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de EEUU nº 60/945.136, presentada el 20 de junio de 2007.

5 **Campo**

La presente invención se refiere a *N*-arilpiridinonas sustituidas, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus profármacos, su síntesis química, y al uso médico de dichos compuestos para el tratamiento y/o el control de la fibrosis pulmonar idiopática, los fibroides uterinos, la esclerosis múltiple, la fibrosis renal, la enfermedad renal diabética, las lesiones hepáticas inducidas por endotoxinas después de una hepatectomía parcial o una isquemia hepática, una lesión de aloinjerto después del trasplante de órganos, la fibrosis quística, la fibrilación atrial, la neutropenia, la esclerodermia, la dermatomiositis, la cirrosis, la enfermedad pulmonar parenquimática difusa, la fibrosis mediastinal, la tuberculosis, la fibrosis del bazo provocada por la anemia falciforme, la artritis reumatoide y/o cualquier trastorno que pueda experimentar una mejoría por la modulación de la fibrosis y/o de la infiltración de colágeno en los tejidos.

15 **Antecedentes**

La pirfenidona (Deskar®), que es la 5-metil-1-fenil-1*H*-piridin-2-ona, es un agente antifibrótico de administración oral. La pirfenidona es eficaz en modelos de enfermedad en roedores. La pirfenidona inhibe la síntesis de ADN en células de leiomioma y células miometriales (Lee *et al.*, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **1998**, 83(1), 219-223). En la actualidad, la pirfenidona está en la fase III de reclutamiento para la fibrosis pulmonar idiopática (IPF).



20

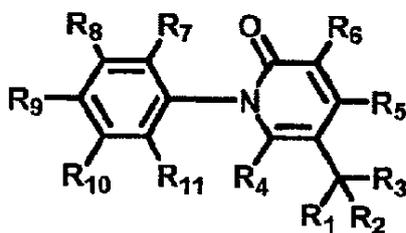
Pirfenidona

Aunque la estructura química de la pirfenidona es relativamente sencilla, su metabolismo sólo se comprende en parte. Por ejemplo, se cree que el grupo metilo es susceptible a la oxidación, lo cual conduce a un correspondiente metabolito de hidroximetilo, "M1". Se cree que M1 se vuelve a oxidar para producir un metabolito de ácido carboxílico, "M2" (Wang *et al.*, *Biomedical Chromatography*, **2006**, 20, 1375-1379). Se cree que un tercer metabolito detectado es un producto de fase II que probablemente procede de M1 o M2. La pirfenidona tiene una semivida muy corta en seres humanos, y probablemente se dosificará más de una vez diaria.

25

Sumario de la invención

En la presente se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



30

(I)

o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, en la que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno o deuterio;

al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio; y

35 cuando R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son deuterio, entonces al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ es deuterio.

Además, en la presente se describen métodos para modular la infiltración de colágeno en tejidos y/o para inhibir la fibrosis.

En la presente se describe una composición para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno en un sujeto.

5 En la presente también se describe una composición en la que el trastorno mediado por fibrosis y/o el trastorno mediado por colágeno se selecciona del grupo que consiste, pero no se limita a fibrosis pulmonar idiopática, fibroides uterinos, esclerosis múltiple, fibrosis renal, enfermedad renal diabética, lesiones hepáticas inducidas por endotoxinas después de una hepatectomía parcial o una isquemia hepática, lesión de aloinjerto después del trasplante de órganos, fibrosis quística, fibrilación atrial, neutropenia, esclerodermia, dermatomiositis, cirrosis, enfermedad pulmonar parenquimática difusa, fibrosis mediastinal, tuberculosis, fibrosis del bazo provocada por la anemia falciforme, y artritis reumatoide.

10 Otro aspecto es el uso de un compuesto según se describe en la presente para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno en un animal en el que la fibrosis y/o la infiltración de colágeno contribuye a la patología y/o a la sintomatología del trastorno. En otra realización, dicho trastorno es, pero no se limita a la fibrosis pulmonar idiopática, los fibroides uterinos, la esclerosis múltiple, la fibrosis renal, la enfermedad renal diabética, las lesiones hepáticas inducidas por endotoxinas después de una hepatectomía parcial o una isquemia hepática, una lesión de aloinjerto después del trasplante de órganos, la fibrosis quística, la fibrilación atrial, la neutropenia, la esclerodermia, la dermatomiositis, la cirrosis, la enfermedad pulmonar parenquimática difusa, la fibrosis mediastinal, la tuberculosis, la fibrosis del bazo provocada por la anemia falciforme, y la artritis reumatoide.

En la presente también se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se describe en la presente, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 En otras realizaciones, dicho agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes de sepsis, antibacterianos, antifúngicos, anticoagulantes, trombolíticos, fármacos esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), opioides, anestésicos, bloqueantes del canal de calcio, beta-bloqueantes, nitratos o nitritos, inhibidores de ACE, estatinas, inhibidores de la agregación de plaquetas, adenosina, digitoxina, agentes antiarrítmicos, fármacos simpatomiméticos, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de la enzima de tromboxano, abridores del canal de potasio, inhibidores de trombina, inhibidores del factor del crecimiento, antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), agentes antiplaquetas, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa, inhibidores de renina, inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopeptidasa, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares, agentes antiateroscleróticos, inhibidores de MTP, activadores del canal de potasio, agentes alfa-PDE5, agentes beta-PDE5, diuréticos, agentes antidiabéticos, agonistas de PPAR-gamma, antagonistas de la enzima mineralocorticoide, inhibidores de $\alpha 2$, inhibidores de proteína tirosina quinasa, antiinflamatorios, antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, inmunosupresores, agentes anticáncer, agentes citotóxicos, antimetabolitos, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, agentes hormonales, agentes disruptores de microtúbulos, agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de prenil proteína transferasa, ciclosporinas, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), compuestos de oro, antalarmina, Z-338 y complejos de coordinación de platino.

En otras realizaciones, dicho agente terapéutico es un fármaco esteroideo.

40 En otras realizaciones, dicho fármaco esteroideo se selecciona del grupo que consiste en aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona.

En otras realizaciones, dicho agente terapéutico es un agente antiinflamatorio no esteroideo.

45 En otras realizaciones, dicho agente antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en aceclofenaco, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoracoxib, faislamina, fenbuteno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolac, lomoxicamo, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicamo, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicamo, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfiprazona, suprofen, tenoxicamo, ácido tiaprofenico, y tolmetina.

50 En otras realizaciones, la composición puede utilizarse para tratar un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, seleccionado del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática, fibroides uterinos, esclerosis múltiple, fibrosis renal, enfermedad renal diabética, lesiones hepáticas inducidas por endotoxinas después de una hepatectomía parcial o una isquemia hepática, lesión de aloinjerto después del trasplante de órganos, fibrosis quística, fibrilación atrial, neutropenia, esclerodermia, dermatomiositis, cirrosis, enfermedad pulmonar parenquimática difusa, fibrosis mediastinal, tuberculosis, fibrosis del bazo provocada por la anemia falciforme, y artritis reumatoide.

En otras realizaciones, dicho trastorno mediado por fibrosis y/o dicho trastorno mediado por colágeno puede disminuirse, aliviarse, o prevenirse mediante la modulación de la fibrosis.

En otras realizaciones, dicho trastorno mediado por fibrosis y/o dicho trastorno mediado por colágeno puede disminuirse, aliviarse, o prevenirse mediante la modulación de la infiltración de colágeno.

En otras realizaciones, dicho compuesto tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- 5 a) menor variación interindividual en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o de uno de sus metabolitos, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;
- b) mayores niveles plasmáticos medios de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;
- c) menores niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;
- 10 d) mayores niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido; y
- e) un mejor efecto clínico durante el tratamiento en dicho sujeto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

En otras realizaciones, dicho compuesto tiene al menos dos de las siguientes propiedades:

- 15 a) menor variación interindividual en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o de uno de sus metabolitos, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;
- b) mayores niveles plasmáticos medios de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;
- c) menores niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;
- 20 d) mayores niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido; y
- e) un mejor efecto clínico durante el tratamiento en dicho sujeto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.
- 25 En ciertas realizaciones, dicho compuesto tiene un metabolismo disminuido por al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresado de modo polimórfico en dicho sujeto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

En otras realizaciones, dicha isoforma del citocromo P₄₅₀ se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

- 30 En otras realizaciones, dicho compuesto se caracteriza por una inhibición disminuida de al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o de la monoamino oxidasa en dicho sujeto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

- 35 En ciertas realizaciones, dicha isoforma del citocromo P₄₅₀ o de la monoamino oxidasa se selecciona del grupo que consiste en CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51, MAO_A, y MAO_B.

- 40 En otras realizaciones, dicho método proporciona el tratamiento del trastorno mientras que reduce o elimina un cambio perjudicial en el criterio de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

- 45 En otras realizaciones, dicho criterio de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar se selecciona de alanina aminotransferasa ("ALT"), glutámico-pirúvico transaminasa sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST", "SGOT"), proporciones de ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP", "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia de hígado, ultrasonografía de hígado, barrido nuclear hepático, 5'-nucleotidasa, y proteína sanguínea.

Descripción detallada

Para facilitar la comprensión de la descripción indicada en la presente, se define una serie de términos y expresiones a continuación. En general, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio

en química orgánica, química médica, y farmacología descritos en la presente son muy conocidos y se emplean habitualmente en la técnica. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente en general tendrán el mismo significado que el que se entiende normalmente en la técnica a la pertenece esta descripción. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término utilizado en la presente, prevalecerá la que aparece en esta sección, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se emplea en la presente, las formas en singular “un/una”, y “el/la” pueden referirse a los artículos en plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término “sujeto” se refiere a un animal que incluye, pero no se limita a un primate (por ejemplo, un mono humanoide), un chimpancé, un gorila, y similares), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, gerbos, hámsters, hurones, y similares), lagomorfos, ganado porcino (por ejemplo, cerdo, cerdo enano), équidos, cánidos, felinos, y similares. Los términos “sujeto” y “paciente” se emplean de modo intercambiable en la presente en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

Los términos “tratar” y “tratamiento” pretenden incluir el alivio o la abrogación de un trastorno; o el alivio o la agrogación de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno; y /o el alivio o la erradicación de la causa o causas del propio trastorno.

Los términos “prevenir” y “prevención” se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de un trastorno; retrasar o impedir sus síntomas acompañantes; evitar que un sujeto adquiera un trastorno; y/o reducir el riesgo de un sujeto a adquirir un trastorno.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo o para aliviar en algún grado uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o ser humano que el investigador, el veterinario, o el médico está buscando.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “vehículo fisiológicamente aceptable”, o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, un excipiente, un disolvente, o un material de encapsulación. Cada componente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con los tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, en una proporción razonable de beneficio/riesgo. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª edición, Rowe *et al.*, eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª edición, Ash y Ash, eds., Gower Publishing Company, 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson, ed., CRC Press LLC, Boca Ratón, FL, 2004.

La expresión “enriquecimiento en deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición concreta en una molécula, en lugar del hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio de 1% en una posición concreta significa que 1% de las moléculas en una muestra concreta contienen deuterio en la posición especificada. Puesto que la distribución natural del deuterio es de aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado utilizando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse utilizando métodos analíticos convencionales, tales como espectrometría de masas y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

La expresión “es/son deuterio”, cuando se emplea para describir una posición concreta en una molécula, tal como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁, o el símbolo “D”, cuando se emplea para representar una posición concreta en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución natural del deuterio. En una realización, el enriquecimiento en deuterio es no menos de aproximadamente 1%, en otra no menos de aproximadamente 5%, en otra no menos de aproximadamente 10%, en otra no menos de aproximadamente 20%, en otra no menos de aproximadamente 50%, en otra no menos de aproximadamente 70%, en otra no menos de aproximadamente 80%, en otra no menos de aproximadamente 90%, o en otra no menos de aproximadamente 98% de deuterio en la posición especificada.

La expresión “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo de un elemento menos predominante en una posición concreta en una molécula, en lugar del isótopo del elemento más predominante.

La expresión “no isotópicamente enriquecido” se refiere a una molécula en la que los porcentajes de los diversos isótopos son sustancialmente los mismos que los porcentajes naturales.

Las expresiones “sustancialmente puro” y “sustancialmente homogéneo” significan suficientemente homogéneo para estar exento de impurezas detectables con facilidad, según se determina mediante métodos analíticos

convencionales que incluyen, pero no se limitan a cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), resonancia magnética nuclear (RMN), y espectrometría de masas (MS); o suficientemente puro, de modo que otra purificación no alteraría de modo detectable las propiedades físicas y químicas, o las propiedades biológicas y farmacológicas, tales como las actividades enzimática y biológica, de la sustancia. En ciertas realizaciones, “sustancialmente puro” o “sustancialmente homogéneo” se refieren a una colección de moléculas, en las que al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99,5% de las moléculas son un único compuesto, incluyendo una mezcla racémica o un único estereoisómero del mismo, según se determina mediante métodos analíticos convencionales.

El término “aproximadamente” significa un error aceptable para un valor concreto, que depende en parte de cómo se mide o se determina dicho valor. En ciertas realizaciones, “aproximadamente” puede significar 1 o más desviaciones estándar.

Las expresiones “ingrediente activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto que se administra solo o en combinación con uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

El término y las expresiones “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterapéutico” se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

El término “trastorno”, tal como se emplea en la presente, pretender ser en general sinónimo y se utiliza de modo intercambiable con los términos “enfermedad”, “síndrome” y “afección” (tal como una afección médica), en lo referente a que refleja una condición anómala del cuerpo, o de una de sus partes, que dificulta el funcionamiento normal y se manifiesta generalmente por señales y síntomas distintivos.

La expresión “excipiente de liberación controlada” se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación, comparado con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

La expresión “excipiente sin liberación controlada” se refiere a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación, comparado con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

La expresión “grupo protector” o “grupo protector que puede retirarse” se refiere a un grupo que cuando está unido a una funcionalidad, tal como el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo o carbonilo, o el átomo de nitrógeno de un grupo amino, evita que se produzcan reacciones en ese grupo funcional, y puede ser retirado mediante una etapa química o enzimática convencional para reestablecer el grupo funcional (Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999).

El término “fibrosis” se refiere al desarrollo excesivo de tejido conectivo fibroso dentro de un órgano o un tejido.

La expresión “infiltración de colágeno” se refiere a la entrada del colágeno del tejido conectivo en las células o en la matriz extracelular que rodea a las células. Esto se produce en órganos y tejidos de modo natural y en circunstancias normales, pero puede producirse de modo excesivo y acompañar o provocar una enfermedad.

El término “fibrosis” y la expresión “infiltración de colágeno” no son necesariamente sinónimos pero en ciertos contextos pueden utilizarse de modo intercambiable.

La expresión “trastorno mediado por colágeno” se refiere a un trastorno que se caracteriza por una infiltración de colágeno anómala o no deseada que, cuando se modifica la actividad de infiltración de colágeno, esto conduce a las respuestas deseadas dependiendo de la vía de administración y del resultado final deseado. Un trastorno mediado por colágeno puede estar completa o parcialmente mediado por la modulación de la infiltración de colágeno. En particular, un trastorno mediado por colágeno es un trastorno en el que la modulación de la actividad de infiltración de colágeno produce algún efecto sobre el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un modulador de la infiltración de colágeno produce alguna mejoría en al menos algunos de los pacientes que se están tratando.

La expresión “trastorno mediado por fibrosis” se refiere a un trastorno que se caracteriza por una actividad fibrótica anómala o no deseada que, cuando se modifica la actividad de fibrosis, esto conduce a las respuestas deseadas dependiendo de la vía de administración y del resultado final deseado. Un trastorno mediado por fibrosis puede estar completa o parcialmente mediado por la modulación de la fibrosis. En particular, un trastorno mediado por fibrosis es un trastorno en el que la modulación de la actividad de fibrosis produce algún efecto sobre el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un modulador de la fibrosis produce alguna mejoría en al menos alguno de los pacientes que se están tratando.

Las expresiones “modulador de la fibrosis” o “que modula la fibrosis” pretenden ser intercambiables y se refieren a la capacidad de un compuesto descrito en la presente para alterar la aparición y/o la cantidad de la fibrosis. Un modulador de la fibrosis pueden aumentar la aparición o el nivel de la fibrosis, puede aumentar o disminuir la aparición y/o la cantidad de fibrosis dependiendo de la concentración del compuesto expuesta al receptor adrenérgico, o puede disminuir la aparición y/o la cantidad de la fibrosis. Dicha activación o inhibición puede depender de la aparición de un acontecimiento específico, tal como la activación de una vía de transducción de señales y/o puede manifestarse sólo en tipos celulares concretos.

Las expresiones “modulador de la infiltración de colágeno” o “que modula la infiltración de colágeno” pretenden ser intercambiables y se refieren a la capacidad de un compuesto descrito en la presente para alterar la aparición y/o la cantidad de infiltración de colágeno. Un modulador de la fibrosis pueden aumentar la aparición o el nivel de la infiltración de colágeno, puede aumentar o disminuir la aparición y/o la cantidad de infiltración de colágeno dependiendo de la concentración del compuesto expuesta al receptor adrenérgico, o puede disminuir la aparición y/o la cantidad de infiltración de colágeno. Dicha activación o inhibición puede depender de la aparición de un acontecimiento específico, tal como la activación de una vía de transducción de señales y/o puede manifestarse sólo en tipos celulares concretos.

Efecto isotópico cinético del deuterio

Para intentar eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, del sistema de la circulación, el cuerpo animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas citocromo P₄₅₀ o CYP, esterases, proteasas, reductasas, deshidrogenasas, y monoamina oxidasas, para reaccionar con estas sustancias extrañas y convertirlas en metabolitos o intermedios más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más habituales de compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) para producir un π -enlace carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas, y pueden tener unos perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes con relación a los compuestos de origen. Para la mayoría de los fármacos, estas oxidaciones en general son rápidas y conducen, en último término, a la administración de múltiples dosis diarias o de dosis diarias altas.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse mediante la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$, en la que E_{act} es la energía de activación, T es la temperatura, R es la constante gaseosa molar, k es la constante de velocidad de la reacción, y A (el factor de frecuencia) es una constante específica para cada reacción que depende de la probabilidad de que las moléculas colisionen con la orientación correcta. La ecuación de Arrhenius indica que la fracción de moléculas que tienen la suficiente energía como para superar una barrera de energía, es decir, las que tienen una energía al menos igual a la energía de activación, depende exponencialmente de la proporción de la energía de activación a energía térmica (RT), la cantidad media de energía térmica que poseen las moléculas a cierta temperatura.

El estado de transición en una reacción es un estado de vida corta (del orden de 10^{-14} sg) a lo largo de la vía de reacción, durante el cual los enlaces originales se han estirado hasta el límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía requerida para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Las reacciones que implican múltiples etapas necesariamente tendrán una serie de estados de transición, y en estos casos, la energía de activación para la reacción es igual a la diferencia de energía entre los reactantes y el estado de transición más inestable. Cuando se alcanza el estado de transición, las moléculas pueden revertir, volviendo así a formar los reactantes originales, o pueden formarse nuevos enlaces dando lugar a los productos. Esta dicotomía es posible porque ambas vías, directa e inversa, pueden producir una liberación de energía. Un catalizador facilita un proceso de reacción disminuyendo la energía de activación que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos que reducen la energía necesaria para lograr un estado de transición concreto.

Un enlace carbono-hidrógeno es, por naturaleza, un enlace químico covalente. Este enlace se forma cuando dos átomos de electronegatividad similar comparten algunos de sus electrones de valencia, creando con ello una fuerza que mantiene juntos a los átomos. Esta fuerza, o fuerza de enlace, puede cuantificarse y se expresa en unidades de energía, y así los enlaces covalentes entre diversos átomos pueden clasificarse según la cantidad de energía que debe aplicarse al enlace para romper el enlace o separar los dos átomos.

La fuerza de enlace es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional del estado de mínima energía del átomo. Esta energía vibracional, que también se denomina energía vibracional en el punto cero, depende de la masa de los átomos que forman el enlace. El valor absoluto de la energía vibracional en el punto cero aumenta a medida que aumenta la masa de uno o de los dos átomos que forman el enlace. Puesto que el deuterio (D) tiene el doble de masa que el hidrógeno (H), esto implica que un enlace C-D es más fuerte que el correspondiente enlace C-H. Los compuestos con enlaces C-D con frecuencia son indefinidamente estables en H₂O, y se han utilizado ampliamente para estudios isotópicos. Si un enlace C-H se rompe durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía de estado de transición más alta), entonces la sustitución de este hidrógeno por deuterio provocará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se frenará. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético del deuterio (DKIE) y puede variar de

aproximadamente 1 (no hay efecto isotópico) a números muy altos, tales como 50 o más, lo cual significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando se sustituye el hidrógeno por deuterio. Unos altos valores de DKIE pueden ser debidos en parte a un fenómeno conocido como efecto de túnel, que es consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto de túnel se atribuye al pequeño tamaño de un átomo de hidrógeno, y se produce porque los estados de transición que implican a un protón a veces se pueden formar en ausencia de la energía de activación requerida. El deuterio es más grande y estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno. La sustitución del hidrógeno por tritio da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y produce unos efectos isotópicos numéricamente mayores.

Descubierto en 1932 por Urey, el deuterio (D) es un isótopo estable y no radiactivo del hidrógeno. Fue el primer isótopo en separarse de su elemento en forma pura y tiene el doble de masa que el hidrógeno, y constituye aproximadamente 0,02% de la masa total del hidrógeno (en este caso significa todos los isótopos de hidrógeno) sobre la tierra. Cuando dos deuterios se unen con un oxígeno se forma el óxido de deuterio (D₂O o "agua pesada"). D₂O se parece y sabe como el H₂O, pero tiene diferentes propiedades físicas. Hierve a 101,41 °C y se congela a 3,79 °C. Su capacidad calorífica, calor de fusión, calor de vaporización, y entropía son mayores que el H₂O. También es más viscoso y no es un disolvente tan potente como el H₂O.

Cuando se da D₂O puro a roedores, este se absorbe con facilidad y alcanza un nivel de equilibrio que habitualmente es de aproximadamente 8% de la concentración de lo que se ha consumido. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando del 0% hasta 15% del agua corporal ha sido reemplazada por D₂O, los animales siguen sanos pero no pueden ganar peso de forma tan rápida como el grupo control (sin tratar). Cuando se ha reemplazado de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% del agua corporal por D₂O, los animales se vuelven excitables. Cuando se ha reemplazado de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% del agua corporal por D₂O, los animales se vuelven tan excitables que entran en frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Aparecen lesiones en la piel, úlceras en las patas y hocico, y necrosis de la cola. Los animales también se vuelven muy agresivos; los animales macho apenas pueden controlarse. Cuando se ha reemplazado aproximadamente 30% del agua corporal por D₂O, los animales dejan de comer y se vuelven comatosos. Su peso corporal disminuye bruscamente y sus tasas metabólicas son mucho más bajas que la normal, produciéndose la muerte con una sustitución de aproximadamente 30% a aproximadamente 35% por D₂O. Los efectos son reversibles a menos que se haya perdido más de 30% del peso corporal previo debido al D₂O. Los estudios también han demostrado que el uso de D₂O puede retrasar el crecimiento de células cancerosas y potenciar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

El tritio (T) es un isótopo radiactivo del hidrógeno que se utiliza en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. La mezcla de tritio con fósforo proporciona una fuente de luz continua, una técnica que se utiliza habitualmente en relojes de muñeca, brújulas, visores de rifles, y señales de indicación de salida. Fue descubierto por Rutherford, Oliphant y Harteck en 1934, y se produce de forma natural en la atmósfera superior cuando los rayos cósmicos reaccionan con las moléculas de H₂. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y que tiene un peso atómico cercado a 3. Aparece de modo natural en el medioambiente a concentraciones muy bajas, y se encuentra de modo más habitual como T₂O, un líquido incoloro e inodoro. El tritio se descompone lentamente (semivida = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar a través de la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, aunque debe ingerirse en grandes cantidades para que suponga un riesgo significativo para la salud. Comparado con el deuterio, debe consumirse una cantidad menor de tritio antes de alcanzar un nivel peligroso.

La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), la farmacodinámica (PD), y los perfiles de toxicidad ha sido demostrada previamente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, se ha utilizado el DKIE para disminuir la hepatotoxicidad del halotano, probablemente a través de la limitación de la producción de especies reactivas, tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a una conversión metabólica que incluso puede producir un intermedio oxidativo con una constante de disociación más rápida de una enzima de fase I activadora (por ejemplo, el citocromo P₄₅₀ 3A4). El concepto de conversión metabólica afirma que los xenógenos, cuando son secuestrados por enzimas de fase I, pueden unirse de modo transitorio y volver a unirse en una diversidad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis está apoyada por el tamaño relativamente grande de bolsillos de unión en muchas enzimas de fase I y por la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. La conversión metabólica puede conducir potencialmente a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como a metabolitos nuevos. Este nuevo perfil de metabolitos puede impartir más o menos toxicidad. Estos peligros no son obvios y hasta la fecha no son suficientemente predecibles *a priori* para ninguna clase de fármaco.

Derivados de piridinona deuterados

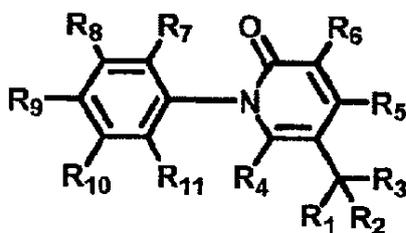
La pirfenidona es un modulador de la fibrosis y/o modulador de la infiltración de colágeno basado en piridinona sustituida. Los enlaces carbono-hidrógeno de la pirfenidona contienen una distribución natural de isótopos de hidrógeno, es decir, ¹H o protio (aproximadamente 99,9844%), ²H o deuterio (aproximadamente 0,0156%), y ³H o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por 10¹⁸ átomos de protio). Unos mayores niveles de incorporación de deuterio pueden producir un efecto isotópico cinético (KIE) detectable que puede afectar

a la farmacocinética, a la farmacodinámica y/o a los perfiles toxicológicos de dichos moduladores de la fibrosis y/o moduladores de la infiltración de colágeno, en comparación con el compuesto que tiene niveles naturales de deuterio.

5 La pirfenidona probablemente se metaboliza en seres humanos mediante la oxidación del grupo metilo. Otros sitios sobre la molécula también pueden sufrir transformaciones que conducen a metabolitos con una farmacología/toxicología aún desconocida. La limitación de la producción de estos metabolitos tiene el potencial de disminuir el peligro de la administración de dichos fármacos e incluso puede permitir una mayor dosificación y un aumento en la eficacia concomitante. Todas estas transformaciones pueden producirse a través de enzimas expresadas de modo polimórfico, exacerbando así la variabilidad entre pacientes. Además, los trastornos, tales como la esclerosis múltiple, se tratan mejor cuando el sujeto se medica continuamente durante un periodo largo de tiempo. Por todas las razones anteriores, es muy probable que una medicina con una semivida más larga disminuirá estos problemas con una mayor eficacia y ahorro de dinero.

15 Pueden utilizarse diversos patrones de deuteración para a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, b) aumentar la semivida del fármaco de origen, c) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, d) disminuir la cantidad de dosis necesaria para lograr un efecto deseado, e) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forman, y/o f) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para polifarmacia, tanto si la polifarmacia es intencionada como si no. La estrategia de la deuteración tiene un gran potencial para frenar el metabolismo a través de diversos mecanismos oxidativos y de racemización.

20 En un aspecto, en la presente se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



(I)

o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, en la que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno o deuterio; y

25 al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio; y

cuando R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son deuterio, entonces al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ es deuterio.

30 En otra realización, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ independientemente tiene un enriquecimiento en deuterio no menor que aproximadamente 1%, no menor que aproximadamente 5%, no menor que aproximadamente 10%, no menor que aproximadamente 20%, no menor que aproximadamente 50%, no menor que aproximadamente 70%, no menor que aproximadamente 80%, no menor que aproximadamente 90%, o no menor que aproximadamente 98%.

En otra realización, al menos uno de R₁, R₂, y R₃ es deuterio.

En otra realización, R₁, R₂, y R₃ son deuterio.

En otra realización, R₄ es deuterio.

35 En otra realización, al menos uno de R₅, y R₆ es deuterio.

En otra realización, R₅, y R₆ son deuterio.

En otra realización, R₅, y R₆ son deuterio; y al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio.

En otra realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio.

En otra realización, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son deuterio.

40 En otra realización, R₇, R₈, y R₉ son deuterio; y al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, y R₁₁ es deuterio.

En otra realización, al menos uno de R₁, R₂, y R₃ es deuterio; y R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

En otra realización, R₁, R₂, y R₃ son deuterio; y R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

En otra realización, R₄ es deuterio; y R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

En otra realización, al menos uno de R₅, y R₆ es deuterio; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

En otra realización, R₅, y R₆ son deuterio; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

5 En otra realización, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ es deuterio; y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

En otra realización, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ son deuterio; y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

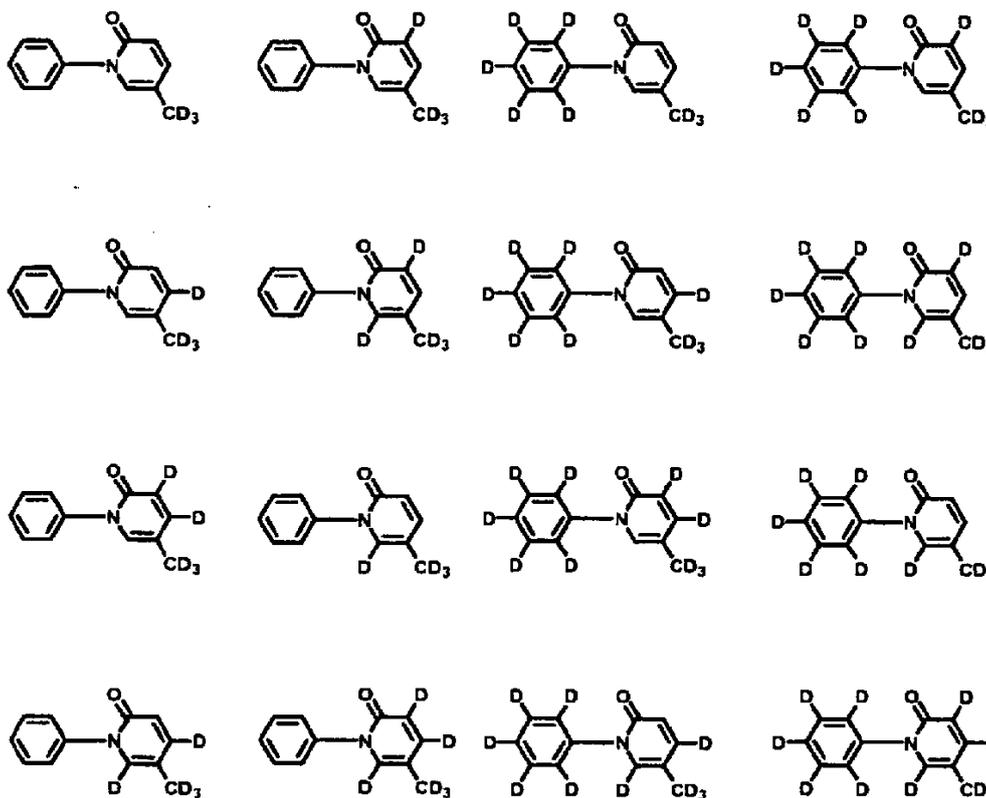
En otra realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ son hidrógeno.

En otra realización, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son deuterio; y al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ es deuterio.

10 En otras realizaciones, R₁ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₂ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₄ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₅ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₆ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₇ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₈ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R₉ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₁₀ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₁₁ es hidrógeno.

15 En otras realizaciones, R₁ es deuterio. En otras realizaciones, R₂ es deuterio. En otras realizaciones, R₃ es deuterio. En otras realizaciones, R₄ es deuterio. En algunas realizaciones, R₅ es deuterio. En otras realizaciones, R₆ es deuterio. En otras realizaciones, R₇ es deuterio. En otras realizaciones, R₈ es deuterio. En algunas realizaciones, R₉ es deuterio. En otras realizaciones, R₁₀ es deuterio. En otras realizaciones, R₁₁ es deuterio.

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:



o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato.

20 En otra realización, al menos una de las posiciones representadas como D tiene independientemente un enriquecimiento en deuterio no menor que aproximadamente 1%, no menor que aproximadamente 5%, no menor que aproximadamente 10%, no menor que aproximadamente 20%, no menor que aproximadamente 50%, no menor que aproximadamente 70%, no menor que aproximadamente 80%, no menor que aproximadamente 90%, o no menor que aproximadamente 98%.

25 En otra realización, dicho compuesto es sustancialmente un único enantiómero, una mezcla de aproximadamente 90% o más en peso del (-)-enantiómero y aproximadamente 10% o menos en peso del (+)-enantiómero, una

mezcla de aproximadamente 90% o más en peso del (+)-enantiómero y aproximadamente 10% o menos en peso del (-)-enantiómero, sustancialmente un diastereómero individual, o una mezcla de aproximadamente 90% o más en peso de un diastereómero individual y aproximadamente 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.

- 5 En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 60% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 40% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 70% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 30% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 80% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 20% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 90% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 10% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 95% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 5% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 99% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 1% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto.

En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 60% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 40% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 70% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 30% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 80% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 20% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 90% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 10% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 95% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 5% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en la presente contiene aproximadamente 99% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 1% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto.

El compuesto deuterado según se describe en la presente puede contener también isótopos menos predominantes para otros elementos incluyendo, pero sin limitarse a ^{13}C o ^{14}C para el carbono, ^{15}N para el nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O para el oxígeno.

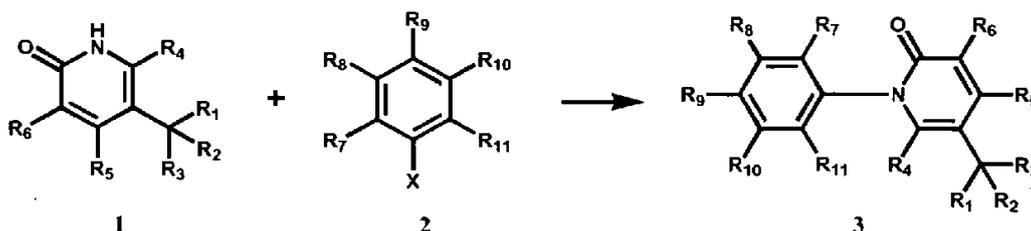
En una realización, los compuestos deuterados descritos en la presente mantienen los aspectos beneficiosos de las correspondientes moléculas no isotópicamente enriquecidas mientras que aumentan sustancialmente la dosis máxima tolerada, disminuyen la toxicidad, aumentan la semivida ($T_{1/2}$), disminuyen la concentración máxima plasmática (C_{max}) de la dosis mínima eficaz (MED), disminuyen la dosis eficaz y así disminuyen la toxicidad no relacionada con el mecanismo y/o disminuyen la probabilidad de interacciones entre fármacos.

El hidrógeno isotópico puede introducirse en un compuesto descrito en la presente mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados, con lo que las tasas de incorporación estarían predeterminadas; y/o mediante técnicas de intercambio, en las que las tasas de incorporación vienen determinadas por las condiciones de equilibrio y pueden variar mucho, dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas sintéticas, en las que el tritio o el deuterio es insertado directa y específicamente por reactivos tritados o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden producir una alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química requerida. Además, la molécula que se está marcando puede cambiar, dependiendo de la rigurosidad de la reacción sintética empleada. Las técnicas de intercambio, por otra parte, pueden producir una menor incorporación de tritio o de deuterio, a menudo cuando el isótopo se está distribuyendo a través de muchos sitios sobre la molécula, pero ofrecen la ventaja de que no requieren etapas sintéticas distintas y de que es menos probable que alteren la estructura de la molécula que se está marcando.

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y sus modificaciones habituales y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente y sus modificaciones habituales y/o procedimientos que se encuentran en Esaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10954-10961; Smith *et al.*, *Organic Syntheses*, **2002**, 78, 51-56; documento US 3.974.281; y documento WO 2003/014087, y las referencias citadas en ellos y sus modificaciones habituales. Los compuestos descritos en la presente también pueden prepararse tal como se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y sus modificaciones habituales.

55 Por ejemplo, ciertos compuestos descritos en la presente pueden prepararse como se muestra en los esquemas 1 y 2.

Esquema 1

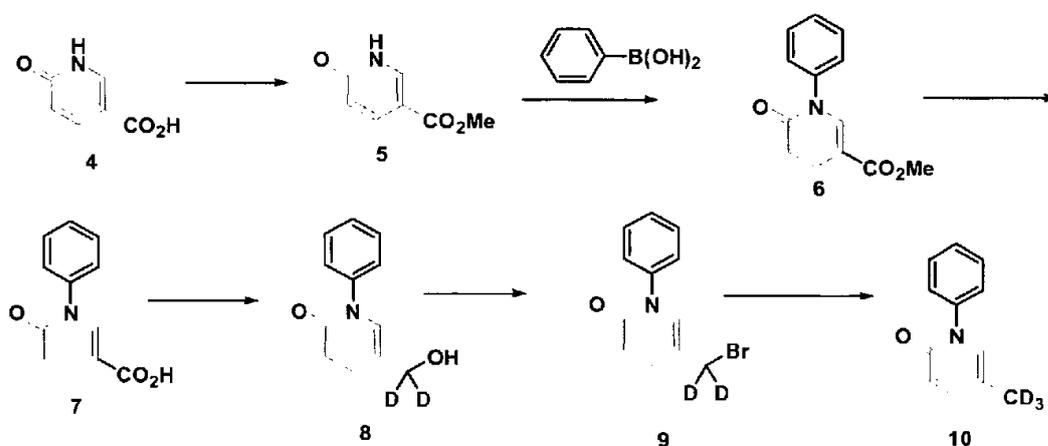


La aminopiridona 1 se trató con una base, tal como carbonato de potasio, y en presencia de un reactivo que contiene cobre, tal como polvo de cobre, reacciona con el benceno 2 (en el que X es bromo o yodo) a una temperatura elevada con o sin disolvente para producir la *N*-arilpiridinona 3 de fórmula 1.

El deuterio se incorpora en diferentes posiciones de modo sintético, según los procedimientos sintéticos mostrados en el esquema 1 mediante la utilización de los intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir el deuterio en las posiciones R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆, puede utilizarse la 2-hidroxi-5-picolina con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir el deuterio en una o más posiciones seleccionadas de R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁, puede utilizarse el halobenceno apropiado con las correspondientes sustituciones de deuterio. Estos intermedios deuterados están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente y sus modificaciones habituales.

El deuterio también puede incorporarse en diversas posiciones que tengan un protón intercambiable mediante un intercambio de equilibrio protón-deuterio. Estos protones pueden reemplazarse por deuterio de modo selectivo o no selectivo a través de un método de intercambio de protón-deuterio conocido en la técnica.

Esquema 2



El ácido 6-hidroxinicotínico (4) reacciona con cloruro de tionilo y metanol para producir metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5), que se acopla con ácido fenilborónico en presencia de acetato de cobre(II) monohidrato, piridina y tamices moleculares en diclorometano para producir metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (6). El compuesto 6 se hidroliza con hidróxido de litio monohidrato en tetrahydrofurano y agua, para producir el ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico 7. El ácido 7 reacciona con cloroformiato de isobutilo en presencia de *N*-metilmorfolina en tetrahydrofurano para producir un anhídrido mixto que se reduce con borodeuteriuro de sodio en tetrahydrofurano para producir d₂-5-(hidroximetil)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (8). El compuesto 8 se convierte en d₂-5-bromometil-1-fenil-1H-piridin-2-ona (9) mediante una reacción con tribromuro de fósforo en diclorometano. El bromuro 9 se reduce con deuteriuro de litio y aluminio para producir d₂-5-(metil)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (10) de fórmula (I).

Debe entenderse que los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros quirales, ejes quirales y/o planos quirales, tal como se describe en "Stereochemistry of Carbon Compounds", Eliel y Wilen, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, pp. 1119-1190. Estos centros quirales, ejes quirales y planos quirales puede estar en la configuración (R) o (S), o puede haber una mezcla de ambos.

Otro método para caracterizar una composición que contiene un compuesto que tiene al menos un centro quiral es mediante el efecto de la composición sobre un haz de luz polarizada. Cuando un haz de luz polarizada plana se hace pasar a través de una disolución de un compuesto quiral, el plano de polarización de la luz que surge está

rotado con relación al plano original. Este fenómeno se conoce como actividad óptica, y se dice que los compuestos que rotan el plano de la luz polarizada son ópticamente activos. Un enantiómero de un compuesto hará rotar el haz de luz polarizada en una dirección, y el otro enantiómero hará rotar el haz de luz en la dirección opuesta. El enantiómero que hace rotar la luz polarizada en la dirección de las agujas del reloj es el (+)-enantiómero, y el enantiómero que hace rotar la luz polarizada en contra de las agujas del reloj es el (-)-enantiómero. Dentro del alcance de las composiciones descritas en la presente se incluyen las composiciones que contienen entre 0% y 100% del (+)- y/o (-)-enantiómero de los compuestos descritos en la presente.

Cuando un compuesto descrito en la presente contiene un grupo alqueno o alqueno, el compuesto puede existir de modo individual o como una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, el compuesto descrito en la presente puede existir como un único tautómero o como una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de una tautomería de protón en el compuesto descrito en la presente que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima; o una tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. Se sigue que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser enantioméricamente puros, tales como un único enantiómero o un único diastereómero, o pueden ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica, o una mezcla diastereomérica. Como tales, los expertos en la técnica reconocerán que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato utilizando, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas, o derivatización en aductos diastereoméricos seguido de una separación.

Cuando el compuesto descrito en la presente contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable (véase, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stah y Wermuth, eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002).

Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan al ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canfosulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfina, 4-(2-hidroxi-etil)morfina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

El compuesto descrito en la presente también puede diseñarse como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto descrito en la presente y puede convertirse con facilidad en el compuesto de origen *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto de origen. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el compuesto de origen no puede. El profármaco también puede tener una solubilidad potenciada en composiciones farmacéuticas frente al compuesto de origen. Un profármaco puede convertirse en el fármaco de origen mediante diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research*, **1962**, *4*, 221-294; Morozowich *et al.*, en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci., 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci., 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design*, **1999**, *5*, 265-287; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.*, **1997**, *27*, 235-256; Mizén *et al.*, *Pharm. Biotech.*, **1998**, *11*, 345-365; Gagnault *et al.*, *Pract. Med. Chem.*, **1996**, 671-696; Asgharnejad, en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon *et al.*, ed., Marcell Dekker, 185-218, **2000**; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug*

5 *Metab. Pharmacokinet.*, **1990**, 15, 143-153; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.*, **1997**, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.*, **1979**, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery*, **1987**, 17, 179-196; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1992**, 8, 1-38; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1996**, 19, 115-130; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.*, **1985**, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **1983**, 72, 324-325; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **1996**, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs*, **1993**, 45, 866-894; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1996**, 19, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs*, **1985**, 29, 455-473; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today*, **1997**, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 39, 63-80; y Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **1989**, 28, 497-507.

Composición farmacéutica

15 En la presente se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, como ingrediente activo, combinado con un vehículo, portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable, o sus mezclas; en combinación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 En la presente se describen composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada, que comprende un compuesto descrito en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato; y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada tal como se describe en la presente. Los vehículos de dosificación de liberación modificada adecuados incluyen, pero no se limita a dispositivos de matriz hidrófila o hidrófoba, revestimientos de capas de separación hidrosolubles, revestimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos de múltiples partículas, y sus combinaciones. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o vehículos de liberación no controlada.

25 También se describen en la presente composiciones farmacéuticas en formas de dosificación con revestimiento entérico que comprenden un compuesto según se describe en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato; y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada para su uso en una forma de dosificación con revestimiento entérico. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o vehículos de liberación no controlada.

30 También se describen en la presente composiciones farmacéuticas en formas de dosificación efervescentes que comprenden un compuesto según se describe en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato; y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada para su uso en una forma de dosificación efervescente. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o vehículos de liberación no controlada.

35 También se describen composiciones farmacéuticas en un forma de dosificación que tiene un componente de liberación instantánea y al menos un componente de liberación retrasada, y que son capaces de ofrecer una liberación discontinua del compuesto en forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo de 0,1 a 24 horas. Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto descrito en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato; y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada y de liberación no controlada, tales como los excipientes o vehículos adecuados para una membrana semipermeable rompible y como sustancias que pueden hincharse en agua.

40 También se describen en la presente composiciones farmacéuticas en un forma de dosificación para la administración oral a un sujeto, que comprenden un compuesto según se describe en la presente, o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, introducidos en una capa reactiva intermedia que comprende un material en capas polimérico resistente a los jugos gástricos parcialmente neutralizado con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente a los jugos gástricos.

45 En la presente se describen composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos descritos en la presente en forma de comprimidos de liberación inmediata revestidos con película para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas comprenden también hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, almidón pregelatinizado, propilenglicol, dióxido de silicio, ácido sórbico, monooleato de sorbitán, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, y vainillina.

55 En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg,

aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos descritos en la presente en forma de comprimidos de liberación inmediata revestidos con película para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas comprenden también hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sodio, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, propilenglicol, ácido sórbico, monooleato de sorbitán, dióxido de titanio, y vainillina.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos descritos en la presente en forma de comprimidos de liberación extendida revestidos con película para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas comprenden también polímeros celulósicos, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, propilenglicol, ácido sórbico, monooleato de sorbitán, talco, dióxido de titanio, y vainillina.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos descritos en la presente en forma de gránulos para la suspensión oral. Las composiciones farmacéuticas comprenden también carbómero, aceite de ricino, ácido cítrico, ftalato de hipromelosa, maltodextrina, sorbato de potasio, povidona, dióxido de silicio, sacarosa, goma de xantano, dióxido de titanio, y aroma de ponche de frutas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden proporcionarse en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, tal como se emplean en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración a sujetos humanos y animales, y envasadas de modo individual tal como se conoce en la técnica. Cada dosificación unitaria contiene una cantidad predeterminada del ingrediente o ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen ampollas, jeringas, y comprimidos y cápsulas envasados de modo individual. Las formas de dosificación unitaria pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un único recipiente para ser administradas en formas de dosificación unitaria segregadas. Los ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen viales, botellas de comprimidos o cápsulas, o botellas de medio litro o de varios litros.

El compuesto según se describe en la presente puede administrarse por sí solo o en combinación con uno o más compuestos distintos descritos en la presente, uno o más ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente pueden formularse en diversas formas de dosificación para la administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada, que incluyen las formas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, y programada, y las formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, 2002, vol. 126*).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse de una vez, o en varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y el duración del tratamiento precisas puede variar con la edad, el peso, y el trastorno del paciente que se está tratando, y pueden ser determinadas de modo empírico utilizando protocolos de ensayo conocidos o mediante una extrapolación de datos de diagnóstico o de ensayo *in vivo* o *in vitro*. También se entiende que para cualquier individuo concreto, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo según las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En el caso en que el trastorno del paciente no mejore, según el criterio del médico la administración de los compuestos puede realizarse de modo crónico, es decir, durante un periodo largo de tiempo, incluyendo durante toda la vida del paciente para mejorar, o controlar o limitar de otra forma los síntomas de la enfermedad o trastorno del paciente.

En el caso en que el estado del del paciente no mejore, según el criterio del médico la administración de los compuestos puede realizarse de modo continuo o puede suspenderse temporalmente durante un periodo de tiempo concreto (es decir, unas "vacaciones del fármaco").

Cuando se ha producido la mejora del trastorno del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Después, la dosificación o la frecuencia de la administración, o ambas, puede reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene la mejoría en la enfermedad, trastorno o afección. Sin embargo, los paciente pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo si se produce recurrencia de los síntomas.

5 A. Administración oral

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse en formas de dosificación sólidas, semisólidas, o líquidas para la administración oral. Tal como se emplea en la presente, la administración oral incluye también la administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, gránulos, goma de mascar medicada, granulados, polvos de carga, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, disoluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, pulverizados, elixires, y jarabes. Además del ingrediente o ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a ligantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración de tintes, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes.

Los ligantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurarse de que el comprimido se mantenga intacto después de la compresión. Los ligantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas, y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma de panwar, goma de ghatti, mucílago de cáscara de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma de guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, Pa.); y sus mezclas. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El ligante o la carga pueden estar presentes de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos prensados que permiten la disgregación en la boca mediante un mascado. Estos comprimidos prensados pueden utilizarse como comprimidos masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de la madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crosprovidonas; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosas microcristalinas, tales como glicolato de almidón sodio; polacrilina potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; alineados; y sus mezclas. La cantidad de disgregante en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente varía según el tipo de formulación, y puede ser apreciado por los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 15%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, Md.) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, Mass.); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, Mass.), y talco sin amianto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD&C hidrosolubles, certificados y aprobados, y tintes FD&C no hidrosolubles suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de colores y sus mezclas. Una laca de color es la combinación mediante adsorción de un tinte hidrosoluble sobre un óxido hidroso de un metal pesado, lo cual produce una forma insoluble del tinte. Los agentes aromatizantes incluyen aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerona, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulgentes adecuados incluyen

gelatina, goma arábica, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitán 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes suspensores y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábica, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los conservantes incluyen glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, y polioxietilén lauril éter. Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico, y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

5 Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden tener varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse como comprimidos prensados, triturados de comprimidos, pastillas para chupar, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de prensado múltiple, o comprimidos con revestimiento entérico, con revestimiento de azúcar o con revestimiento de película. Los comprimidos de revestimiento entérico son comprimidos prensados revestidos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero que se disuelven o se disgregan en el intestino, protegiendo así a los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, goma laca, goma laca amoniada, y ftalatos acetatos de celulosa. Los comprimidos con revestimiento de azúcar son comprimidos prensados rodeados de un revestimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir sabores u olores desagradables y para proteger a los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos con revestimiento de película son comprimidos prensados que están cubiertos por una capa fina o película de un material hidrosoluble. Los revestimientos de película incluyen, pero no se limitan a hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio, polietilenglicol 4000, y ftalato acetato de celulosa. Los revestimientos de película imparten las mismas características generales que los revestimientos de azúcar. Los comprimidos de prensado múltiple son comprimidos prensados fabricados mediante más de un ciclo de prensado, e incluyen comprimidos con capas y comprimidos con revestimiento de prensado o con revestimiento en seco.

Las formas de dosificación en comprimidos pueden prepararse a partir del ingrediente activo en forma de polvo, cristalina, o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente, incluyendo ligantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles para la formación de comprimidos para mascar y para chupar.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse como cápsulas blandas o duras, que pueden estar compuestas de gelatina, metilcelulosa, almidón, o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también denominada cápsula de relleno en seco (DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, y así encierran completamente al ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los descritos en la presente, e incluyen metil- y propilparabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas, y sólidas descritas en la presente pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas incluyen disoluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales, o triglicéridos. Las cápsulas que contienen estas disoluciones pueden prepararse según se describe en las patentes de EEUU nº 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también puede revestirse tal como saben los expertos en la técnica para modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse en formas de dosificación líquidas y semisólidas, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, elixires, y jarabes. Una emulsión es un sistema en dos fases, en el que un líquido está disperso en forma de pequeñas gotitas a través de otro líquido, y puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos no acuosos farmacéuticamente aceptables o disolventes, agentes emulgentes, y conservantes. Las suspensiones pueden incluir un agente suspensor farmacéuticamente aceptable y un conservante. Las disoluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como di(alquilo inferior) acetal de un aldehído de alquilo inferior (el término "inferior" significa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), por ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tenga uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son disoluciones transparentes, edulcoradas, e hidroalcohólicas. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una disolución en un polietilenglicol puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser medida de modo conveniente para la administración.

Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a las que contienen el ingrediente o ingredientes activos descritos en la presente, y un mono- o polialquilenglicol dialquilado, que incluye 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter,

5 polietilenglicol-750-dimetil éter, en los que 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones también pueden comprender uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para la administración oral también pueden formularse en forma de liposomas, micelas, microesferas, o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares pueden prepararse como se describe en la patente de EEUU nº 6.350.458.

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse como gránulos y polvos efervescentes o no efervescentes para ser reconstituídos en una forma de dosificación líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes, y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Pueden utilizarse agentes colorantes y aromatizantes en todas las anteriores formas de dosificación.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden coformularse con otros ingredientes activos que no deterioren la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementan la acción deseada, tales como drotrecogina- α , e hidrocortisona.

B. Administración parenteral

25 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión, o implantación, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, tal como se emplea en la presente, incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval, y subcutánea.

30 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración parenteral, incluyendo disoluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para disoluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Estas formas de dosificación puede prepararse según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*).

35 Las composiciones farmacéuticas previstas para la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspensores y dispersantes, agentes humectantes o emulgentes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes para ajustar el pH, y gases inertes.

40 Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, disolución salina, disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactada. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena de longitud media de aceite de coco, y aceite de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a etanol, 1,3-butandiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

50 Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, metil- y propilparabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro de sodio, glicerina, y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los descritos en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a clorhidrato de procaína. Los agentes suspensores y dispersantes adecuados son los descritos en la presente, e incluyen carboximetilcelulosa sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los agentes emulgentes adecuados incluyen los descritos en la presente, incluyendo monolaurato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán 80, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero

no se limitan a EDTA. Los agentes para ajustar el pH adecuados incluyen, pero no se limitan a hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutil éter- β -ciclodextrina, y sulfobutil éter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

- 5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse para una administración de dosificación individual o múltiple. Las formulaciones de dosificación individual se envasan en una ampolla, un vial, o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, tal como se sabe y se practica en la técnica.
- 10 En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como disoluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para ser reconstituídos con un vehículo antes del uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como productos insolubles secos estériles para ser reconstituídos con un vehículo antes del uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se formulan como emulsiones estériles listas para usar.
- 15

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

- 20 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una suspensión de un líquido tixotrópico, semisólido, o sólido para su administración como una formulación de liberación lenta implantada. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero que permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través de ella.
- 25 Las matrices internas adecuadas incluyen poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, poli(alcohol vinílico) reticulado, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado.
- 30 Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de poli(tereftalato de etileno), goma de butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.
- 35

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse por vía tópica a la piel, orificios, o mucosas. La administración tópica, tal como se emplea en la presente, incluyen la administración (intra)dérmica, conjuntiva, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria, y rectal.

- 40 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para un efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, disoluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos secantes, vendajes, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizados, supositorios, vendas, y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas, y sus mezclas.
- 45

- Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones tópicas descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspensores y dispersantes, agentes humectantes o emulgentes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, y gases inertes.
- 50

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

- 55 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse en forma de ungüentos, cremas, y geles. Los vehículos para ungüento adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarbonados, que incluyen

manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites; vaselina blanca; vehículos que pueden emulsionarse o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxistearina, y lanolina anhidra; vehículos que pueden quitarse con agua, tales como ungüento hidrófilo; vehículos para ungüento hidrosolubles, incluyendo polietilenglicoles de diverso peso molecular; vehículos para emulsión, tanto emulsiones de agua en aceite (W/O) como emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina, y ácido esteárico (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*). Estos vehículos son emolientes pero en general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

Las bases para crema adecuadas pueden ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos para crema puede lavarse con agua, y contienen una fase oleosa, un emulgente, y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase "interna", que en general está formada por vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa habitualmente, pero no de modo necesario, tiene un mayor volumen que la fase oleosa, y en general contiene un humectante. El emulgente en una formulación en crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico, o anfótero.

Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de forma sustancialmente uniforme a través del vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros del ácido acrílico reticulados tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, Carbopol®; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxopropileno, y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme pueden añadirse agentes dispersantes, tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse por vía rectal, uretral, vaginal, o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, vendajes, cremas, esparadrapos, anticonceptivos, ungüentos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizados, o enemas. Estas formas de dosificación pueden fabricarse utilizando procesos convencionales, según se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*.

Los supositorios rectales, uretrales, y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero se funden o se ablandan a temperatura corporal para liberar el ingrediente o ingredientes activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión cercano a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas descritas en la presente; y antioxidantes descritos en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a mantequilla de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, Carbowax (polioxietilenglicol), blanco de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo, poli(ácido acrílico); gelatina glicerínada. Pueden utilizarse combinaciones de diversos vehículos. Pueden prepararse supositorios rectales y vaginales mediante el método de prensado o de moldeado. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse por vía oftálmica en forma de disoluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, disoluciones formadoras de gel, polvos para disoluciones, geles, inserciones oculares, e implantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación hacia el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en forma de un aerosol o una disolución para su administración utilizando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que emplea la electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como un polvo seco para la insuflación, solo en en combinación con un vehículo inerte, tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para un uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.

Las disoluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador pueden formularse para que contengan etanol, etanol acuoso, u otro agente adecuado para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del ingrediente activo descrito en la presente, un propelente como disolvente y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden micronizarse hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación, tal como a aproximadamente 50 micrómetros o menos, o a aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de estos tamaños pueden prepararse utilizando un método de pulverización conocido por los expertos en la técnica, tal como trituración con chorro en espiral, trituración con chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas, los blísteres y los cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla de polvos de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente; una base de polvos adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de la actuación, tal como *H*leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa, y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para la administración inhalada/intranasal también pueden comprender un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sodio.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para la administración tópica pueden formularse para una liberación inmediata o una liberación modificada, incluyendo la liberación retrasada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida, y programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada. Tal como se emplea en la presente, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la velocidad o sitio de liberación del ingrediente o ingredientes activos es diferente de la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra mediante la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen la formas de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, y programada, y las formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de liberación modificada pueden prepararse utilizando una diversidad de dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas, y sus combinaciones. La velocidad de liberación del ingrediente o ingredientes activos también puede modificarse variando el tamaño de la partícula y el polimorfismo del ingrediente o ingredientes activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EEUU nº 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

30 1. Dispositivos de liberación controlada de matriz

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, Takada *et al.*, en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, que está formada por polímeros solubles, erosionables, o que pueden hincharse con el agua, incluyendo polímeros sintéticos, y polímeros naturales y sus derivados, incluyendo polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a quitina, quitosano, dextrano, y pululano; goma de agar, goma arábica, goma de karaya, goma de algarroballa, goma de tragacanto, carragenanos, goma de ghatti, goma de guar, goma de xantano, y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfatidas, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y compuestos celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de ácidos grasos de glicerol; poli(acrilamida); poli(ácido acrílico); copolímeros del ácido etacrílico o metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, N.J.); poli(metacrilato de 2-hidroxi-etilo); polilactidas; copolímeros del ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico; y otros derivados del ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, y cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o ingredientes activos se disuelven o se dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte tras haberse administrado. Los materiales útiles para su uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de

5 cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de poli(tereftalato de etileno), goma de butilo, gomas de epíclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, goma natural, gomas de silicona, poldimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crosprovidona, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina, y triglicéridos.

10 En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada puede controlarse, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, de la viscosidad del polímero, del tamaño de partícula del polímero y/o del ingrediente o ingredientes activos, de la proporción del ingrediente o ingredientes activos frente al polímero, y de otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluido el prensado directo, la granulación en húmedo o en seco seguida de prensado, y la granulación en estado fundido seguida de compresión.

15 2. Dispositivos de liberación controlada osmóticos

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de liberación controlada osmótico, que incluye un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, la tecnología de membrana asimétrica (MAT), y el sistema de núcleo extrusor (ECS). En general, estos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene el ingrediente o ingredientes activos, y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de administración, que encapsula al núcleo. La membrana semipermeable controla la entrada de agua hacia el núcleo desde un entorno acuoso de uso para provocar la liberación del fármaco mediante extrusión a través del puerto o puertos de administración.

25 Además del ingrediente o ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza de impulso para el transporte de agua desde el entorno de uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrófilos que se hinchan con el agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", e incluyen, pero no se limitan a polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos, tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de 30 PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma de xatano, y glicolato de almidón sodio.

35 Otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeberse de agua para afectar al gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido 40 ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y sus mezclas.

45 Pueden emplearse agentes osmóticos con diferentes velocidades de disolución para influir en la rapidez con que el ingrediente o ingredientes activos se administran inicialmente desde la forma de dosificación. Por ejemplo, pueden utilizarse azúcares amorfos, tales como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una administración más rápida durante las dos primeras horas para producir inmediatamente el efecto terapéutico deseado, y después liberar gradual y continuamente el resto de la cantidad para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo largo de tiempo. En este caso, el ingrediente o ingredientes activos se liberan a una velocidad para reemplazar la cantidad de ingrediente activo metabolizado y excretado.

50 El núcleo puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos tal como se describen en la presente para potenciar la actuación de la forma de dosificación o para estimular la estabilidad o el procesamiento.

55 Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversas calidades de compuestos acrílicos, vinílicos, éteres, poliamidas, poliésteres, y derivados celulósicos que son permeables al agua e hidrosolubles a unos pH fisiológicamente pertinentes, o que son susceptibles de hacerse hidrosolubles mediante alteración química, tal como mediante reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el revestimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado, y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), carbamato de etilo de CA, CAP, carbamato de metilo de CA, succinato de CA, trimelitato acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo de CA, cloroacetato de CA, oxalato de etilo de CA,

5 sulfonato de metilo de CA, sulfonato de butilo de CA, sulfonato de p-tolueno de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetaldehído dimetil acetato, triacetato de goma de algarrobbilla, etileno-acetato de vinilo hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos acrílicos) y sus ésteres, y poli(ácidos metacrílicos) y sus ésteres, y sus copolímeros, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poli(éter sulfonas), poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(ésteres vinílicos) y poli(éteres vinílicos), ceras naturales, y ceras sintéticas.

10 La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros están sustancialmente rellenos de un gas y no están humedecidos por el medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, según se describe en la patente de EEUU nº 5.798.119. Esta membrana permeable hidrófoba pero permeable al vapor de agua está compuesta generalmente de polímeros hidrófobos, tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, poli(éter sulfonas), poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), poli(ésteres vinílicos) y poli(éteres vinílicos), ceras naturales, y ceras sintéticas.

15 El puerto o puertos de administración sobre la membrana semipermeable pueden formarse después del revestimiento mediante taladro mecánico o con láser. El puerto o puertos de administración también pueden formarse in situ mediante la erosión de un taco de material hidrosoluble o mediante la ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de administración pueden formarse durante el proceso de revestimiento, como en el caso de revestimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las patentes de EEUU nº 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del ingrediente o ingredientes activos liberada y la velocidad de liberación pueden modularse sustancialmente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de administración.

25 Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica también pueden comprender otros excipientes o vehículos convencionales según se describe en la presente para estimular la actuación o el procesamiento de la formulación.

30 Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica pueden prepararse según técnicas y métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*; Santus y Baker, *J. Controlled Release*, **1995**, 35, 1-21; Verma *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **2000**, 26, 695-708; Verma *et al.*, *J. Controlled Release*, **2002**, 79, 7-27).

35 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que reviste un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véanse la patente de EEUU nº 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada AMT pueden prepararse según técnicas y métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo el prensado directo, la granulación en seco, la granulación en húmedo, y el método de revestimiento por inmersión.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se formulan en una forma de dosificación de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica que reviste un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse utilizando un dispositivo de liberación controlada de múltiples partículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o granulados, con un diámetro que varía de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm. Estas múltiples partículas pueden fabricarse mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la granulación en húmedo y en seco, la extrusión/esferonización, la compactación con rodillos, la congelación en estado fundido, y el revestimiento con pulverización de núcleos seminales. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Marcel Dekker, 1989.

55 Otros excipientes o vehículos según se describen en la presente pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y formar las múltiples partículas. Las partículas resultantes pueden constituir ellas mismas el dispositivo de múltiples partículas o pueden estar revestidas con diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua, y polímeros hidrosolubles. Las múltiples partículas pueden procesarse después para producir una cápsula o un comprimido.

4. Administración dirigida

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también pueden formularse para dirigirse a un tejido o a un receptor concreto, o a otra área del cuerpo del sujeto que se va a tratar, incluyendo sistemas de transporte basados en liposomas, en eritrocitos resellados, y en anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a las patentes de EEUU nº 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

Métodos de uso

Se describen composiciones para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno.

10 Una realización es una composición para el tratamiento, la prevención, o la mejora de uno o más síntomas de un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno. Un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno incluye, pero no se limita a la fibrosis pulmonar idiopática, los fibroides uterinos, la esclerosis múltiple, la fibrosis renal, la enfermedad renal diabética, las lesiones hepáticas inducidas por endotoxinas después de una hepatectomía parcial o una isquemia hepática, una lesión de aloinjerto después del trasplante de
15 órganos, la fibrosis quística, la fibrilación atrial, la neutropenia, la esclerodermia, la dermatomiositis, la cirrosis, la enfermedad pulmonar parenquimática difusa, la fibrosis mediastinal, la tuberculosis, la fibrosis del bazo provocada por la anemia falciforme, la artritis reumatoide y/o cualquier trastorno mejorado por la modulación de la fibrosis y/o la infiltración de colágeno en los tejidos.

20 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

para obtener una menor la variación interindividual en los niveles plasmáticos del compuesto o de uno de sus metabolitos, durante el tratamiento del trastorno, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

25 En ciertas realizaciones, la variación interindividual en los niveles plasmáticos de los compuestos descritos en la presente, o de sus metabolitos, disminuye en más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o más de aproximadamente 50%, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

30 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

para obtener mayores niveles plasmáticos medios del compuesto o menos niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

35 En ciertas realizaciones, los niveles plasmáticos medios del compuesto descrito en la presente aumentan en más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o más de aproximadamente 50%, comparado con los correspondientes compuestos no isotópicamente enriquecidos.

40 En ciertas realizaciones, los niveles plasmáticos medios de un metabolito del compuesto descrito en la presente disminuyen en más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o más de aproximadamente 50%, comparado con los correspondientes compuestos no isotópicamente enriquecidos.

Los niveles plasmáticos del compuesto según se describe en la presente, o de sus metabolitos, se miden utilizando los métodos descritos por Li *et al.* (*Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **2005**, 19, 1943-1950).

45 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

50 para obtener una menor inhibición y/o metabolismo por de al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o de la monoamina oxidasa en el sujeto durante el tratamiento del trastorno, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1,

CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, y CYP51.

Los ejemplos de isoformas de la monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a MAO_A, y MAO_B.

- 5 En ciertas realizaciones, la disminución en la inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ o de la monoamina oxidasa por un compuesto descrito en la presente es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 40%, o mayor que aproximadamente 50%, comparado con los correspondientes compuestos no isotópicamente enriquecidos.

- 10 La inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ se mide mediante el método de Ko *et al.* (*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, *49*, 343-351). La inhibición de la isoforma MAO_A se mide mediante el método de Weyler *et al.* (*J. Biol. Chem.*, **1985**, *260*, 13199-13207). La inhibición de la isoforma MAO_B se mide mediante el método de Uebelhack *et al.* (*Pharmacopsychiatry*, **1998**, *31*, 187-192).

- 15 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

para obtener un metabolismo disminuido por al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresado de modo polimórfico en el sujeto durante el tratamiento del trastorno, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

- 20 Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ expresado de modo polimórfico en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

- 25 En ciertas realizaciones, la disminución en el metabolismo del compuesto según se describe en la presente por al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresado de modo polimórfico es mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 40%, o mayor que aproximadamente 50%, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

Las actividades metabólicas de las isoformas del citocromo P₄₅₀ se miden mediante el método descrito en el ejemplo 5. Las actividades metabólicas de las isoformas de la monoamina oxidasa se miden mediante los métodos descritos en los ejemplos 6 y 7.

- 30 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

para obtener al menos un criterio de valoración de control de un trastorno y/o de erradicación de un trastorno mejorado de forma estadísticamente significativa, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

- 35 Los ejemplos de criterios de valoración de control de un trastorno y/o de erradicación de un trastorno mejorados incluyen, pero no se limitan a una mejora estadísticamente significativa en la dilatación de la pupila, la descongestión nasal, la disminución de la migraña, la vasodilatación bronquial, la mejora de los índices de dolor para ataques de angina, la reducción en la frecuencia y/o duración de los ataques de angina, la normalización de la presión sanguínea en pacientes hipotensos, la prevención de acontecimientos isquémicos que incluyen la enfermedad cardíaca isquémica y la claudicación intermitente y/o la disminución de la toxicidad que incluye, pero no se limita a la hepatotoxicidad u otra toxicidad, o una disminución en los niveles de enzimas hepáticas aberrantes medidos mediante protocolos de laboratorio convencionales, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido cuando se administra bajo el mismo protocolo de dosificación que incluye el mismo número de dosis diarias y la misma cantidad de fármaco por dosis.

- 45 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

- 50 para obtener un efecto clínico mejorado, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido. Los ejemplos de criterios de valoración de control de un trastorno y/o de erradicación de un trastorno mejorados incluyen, pero no se limitan a una mejora estadísticamente significativa en la dilatación de la pupila, la descongestión nasal, la disminución de la migraña, la vasodilatación bronquial, la mejora de los índices del dolor para ataques de angina, la reducción en la frecuencia y/o duración de los ataques de angina, la normalización de la presión sanguínea en pacientes hipotensos, la prevención de acontecimientos isquémicos que incluyen la enfermedad cardíaca isquémica y la claudicación intermitente y/o la disminución de la toxicidad que incluye, pero no se limita a la hepatotoxicidad u otra toxicidad, o una disminución en los niveles de enzimas hepáticas aberrantes

medidos mediante protocolos de laboratorio convencionales, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido cuando se administra bajo el mismo protocolo de dosificación que incluye el mismo número de dosis diarias y la misma cantidad de fármaco por dosis.

5 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

para obtener una prevención de la recurrencia, o un retraso en la disminución o aparición de parámetros hepáticos o alimentarios anómalos como principal beneficio clínico, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

10 En la presente se describen composiciones para tratar un sujeto, incluyendo un ser humano, que tiene o que se sospecha que tiene un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno, o para prevenir dicho trastorno en un sujeto propenso al trastorno;

15 para permitir el tratamiento del trastorno mediado por el canal de Na⁺ tardío, mientras que se reducen o eliminan los cambios perjudiciales en cualquier criterio de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

20 Los ejemplos de criterios de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar incluyen, pero no se limitan a alanina aminotransferasa ("ALT"), glutámico-pirúvico transaminasa sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), proporciones de ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoníaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP", o "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia de hígado, ultrasonografía de hígado, barrido nuclear hepático, 5'-nucleotidasa, y proteína sanguínea. Los criterios de valoración hepatobiliar se comparan con los niveles normales indicados en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4ª edición, Mosby, 1999. Estos ensayos son realizados por laboratorios acreditados según el protocolo convencional.

25 Dependiendo del trastorno que se vaya a tratar y de la condición del sujeto, el compuesto descrito en la presente puede administrarse mediante las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), por inhalación, administración nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y puede formularse, solo o mezclado, en una unidad de dosificación adecuada con vehículos, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para cada vía de administración.

30 La dosis puede estar en forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran a intervalos apropiados a lo largo del día. La dosis o las subdosis pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 miligramos, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 miligramos del ingrediente o ingredientes activos por unidad de dosificación, y si la condición del paciente lo requiere, la dosis puede administrarse, como alternativa, en forma de una infusión continua.

35 En ciertas realizaciones, un nivel de dosificación apropiado es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente diarios (mg/kg diarios), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg diarios, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg diarios, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg diarios, que pueden administrarse en una única dosis o en dosis múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg diarios, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg diarios, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg diarios. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg diarios.

Terapia de combinación

45 Los compuestos descritos en la presente también pueden combinarse o utilizarse en combinación con otros agentes útiles para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de un trastorno mediado por fibrosis y/o un trastorno mediado por colágeno. O, sólo como ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente puede potenciarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, en sí mismo, el adyuvante puede tener sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global para la paciente).

50 Estos otros agentes, adyuvantes o fármacos pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad que habitualmente se emplea para ellos, de modo simultáneo o secuencial con un compuesto según se describe en la presente. Cuando un compuesto según se describe en la presente se utiliza al mismo tiempo que uno o más fármacos distintos, puede utilizarse una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto descrito en la presente, pero no es necesario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen las que contienen también uno o más ingredientes activos o agentes terapéuticos distintos, además del compuesto descrito en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la sepsis que incluyen, pero no se limitan a drotrecogina- α o un equivalente biosimilar de la proteína C activada.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más fármacos esteroideos que incluyen, pero no se limitan a aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona.

10 En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antibacterianos que incluyen, pero no se limitan a amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenammina, azitromicina, aztreonamo, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditorina, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enrofloxacin, ertepemero, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamycin, gentamicina, herbimicina, imipenemo, isoniazida, kanamicina, levofloxacina, linezolid, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meropenemo, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B, prontocil, pirazinamida, quinupristina, rifampina, roxitromicina, espectinomicina, estreptomycin, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, trimetoprimo, troleandomicina, trovafloxacina, y vancomicina.

15 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antifúngicos que incluyen, pero no se limitan a amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, y voriconazol.

25 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más anticoagulantes que incluyen, pero no se limitan a acenocumarol, argatrobano, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina, y ximelagatran.

30 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más trombolíticos que incluyen, pero no se limitan a anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplasa activada), estreptoquinasa, tenecteplasa, y uroquinasa.

35 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos que incluyen, pero no se limitan a aceclofenaco, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, lomoxicamo, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicamo, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicamo, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfpirazona, suprofen, tenoxicamo, ácido tiaprofénico, y tolmetina.

40 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antiplaquetas que incluyen, pero no se limitan a abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina, y tirofibrina.

45 Los compuestos descritos en la presente también pueden administrarse en combinación con otras clases de compuestos que incluyen, pero no se limitan a agentes antiarrítmicos, tales como propranolol; fármacos simpatomiméticos, tales como norepinefrina; opioides, tales como tramadol; anestésicos, tal como ketamina; bloqueantes del canal de calcio, tales como diltiazem; beta-bloqueantes, tales como atenolol; nitratos o nitritos, tales como trinitrato de glicerilo; inhibidores de la enzima conversora de endotelina (ECE), tales como fosforamidona; antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobano; abridores del canal de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor del crecimiento, tales como moduladores de la actividad PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetas, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofibrano), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores de NEP-ACE duales), tales como omapatrilato y gemopatrilato; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (antes conocido como itavastatina, nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (también denominado rosuvastatina, atavastatina, o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como cuestrano; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueantes del canal de calcio, tales como besilato de amlodipina;

activadores del canal de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, tricolorotiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, y glipizida), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor mineralocorticoide, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de α P2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, y vardenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasas; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), micofenolato mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticáncer y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como gas mostaza, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenes); antimetabolitos, tales como antagonistas de folatos, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclina, bleomicina, mitomicina, dactinomycin, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de la farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes desorganizadores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como vinca-alcaloides, epipodofilotoxinas, y taxanos; e inhibidores de topoisomerasas; inhibidores de prenil proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y diferentes agentes, tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotán, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino, y carboplatino.

Kits/artículos manufacturados

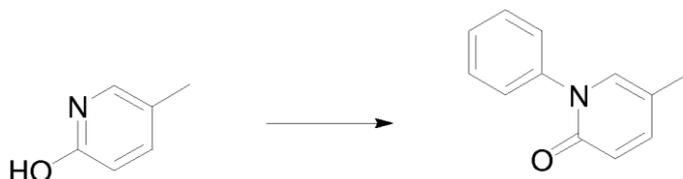
Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente, también se describen en la presente kits y artículos manufacturados. Estos kits pueden comprender un portador, envase, o recipiente que está compartimentalizado para alojar uno o más recipientes tales como viales, tubos, y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados para ser utilizado en un método descrito en la presente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar fabricados de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico.

Por ejemplo, el recipiente o recipientes pueden comprender uno o más compuestos descritos en la presente, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente según se describe en la presente. El recipiente o recipientes opcionalmente tienen un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa para disolución intravenosa, o un vial que tiene un tapón que puede ser atravesado por una aguja de inyección hipodérmica). Estos kits opcionalmente comprenden un compuesto con una descripción identificativa o etiqueta o instrucciones relativas a su uso en los métodos descritos en la presente.

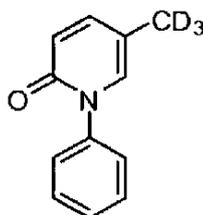
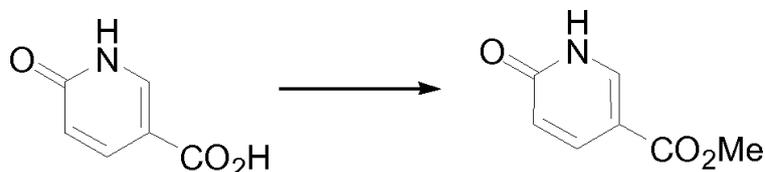
Un kit comprenderá generalmente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más materiales diversos (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente. Los ejemplos no limitantes de estos materiales incluyen, pero no se limitan a tampones, diluyentes, cargas, agujas, jeringas; etiquetas del portador, envase, recipiente, vial y/o tubo que listan los contenidos y/o las instrucciones de uso, e inserciones en el envase con instrucciones para el uso. Generalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

Puede aparecer una etiqueta sobre el recipiente o asociada a este. La etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, los números u otros caracteres que forman la etiqueta están pegados, moldeados o grabados sobre el propio recipiente; una etiqueta también puede estar asociada con un recipiente que está presente dentro de un receptáculo o portador que también alberga el recipiente, por ejemplo, como una inserción en el envase. Puede utilizarse una etiqueta para indicar que los contenidos deben utilizarse para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones para el uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente. Estos otros agentes terapéuticos pueden utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR), o de otra forma determinada por los expertos en la técnica.

La invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos.

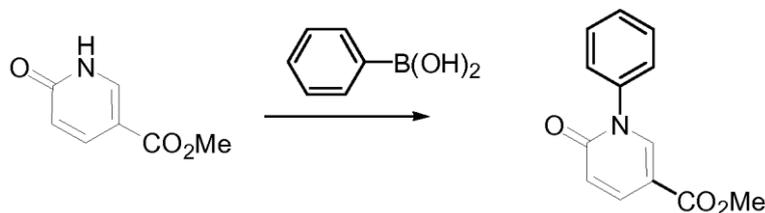
Ejemplo 1: 5-metil-1-fenilpiridin-2(1H)-onaEtapa 1

- 5 5-metil-1-fenil-1H-piridin-2-ona: Una mezcla finamente pulverizada de 2-hidroxi-5-metilpiridina (0,500 g, 4,58 mmol), carbonato de potasio anhidro (0,693 g, 6,41 mmol), polvo de cobre (0,006 g, 0,09 mmol) y yodobenceno (1,68 g, 8,26 mmol) se calentó a 180-190 °C durante 7 horas. La mezcla se enfrió, y se realizó un tratamiento extractivo convencional para producir un residuo marrón que se trituró con éter de petróleo y se recristalizó en agua caliente para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,470 g, 56%). P.f. 105-107 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,50 (s, 3H), 6,43 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045, 1675, 1611, 1531, 1270 cm^{-1} ; MS 186 (M + 1).
- 10

Ejemplo 2: d_3 -5-(metil)-1-fenilpiridin-2(1H)-onaEtapa 1

- 15 Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato: Se añadió cloruro de tionilo (6,3 ml, 86,33 mmol) gota a gota a una disolución de ácido 6-hidroxinicotínico (10,0 g, 71,94 mmol) en metanol a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, el disolvente se retiró y un tratamiento extractivo convencional produjo el compuesto del título como un sólido marrón (7,5 g, 68%). P.f. 166-172 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,77 (s, 3H), 6,37 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 2,7, 9,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); IR (KBr) ν 3050, 2965, 1712, 1651, 1433, 1300, 1106 cm^{-1} ; MS 154 (M + 1).
- 20

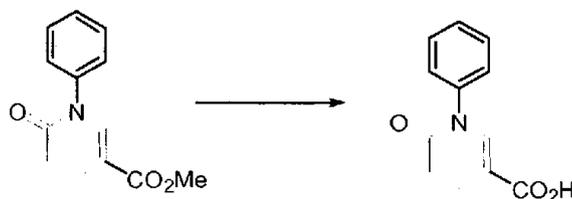
Etapa 2



5 Metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato: Se agitaron metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato (6,0 g, 39,22 mmol), ácido fenilborónico (5,74 g, 47,06 mmol), acetato de cobre(II) monohidrato (11,76 g, 58,82 mmol), piridina (6,32 ml, 78,43 mmol) y tamices moleculares (4 Å, 6,0 g) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas y se filtró. Un tratamiento extractivo convencional proporciona un residuo bruto que se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (metanol al 1-2% en cloroformo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (5,0 g, 56%). P.f. 100-105 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,86 (s, 3H), 6,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,36-7,55 (m, 5H), 7,91 (dd, $J = 2,5, 9,9$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); IR (KBr) ν 3058, 2924, 2854, 1721, 1675, 1540, 1446, 1313, 1271, 1103 cm^{-1} ; MS 230 (M + 1).

10

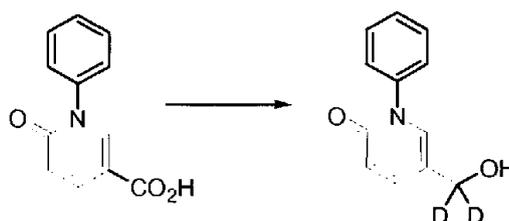
Etapa 3



15 Ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico: Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,366 g, 8,73 mmol) a una mezcla de metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (1,0 g, 4,37 mmol), tetrahidrofurano (9 ml) y agua (6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. el pH de la capa acuosa se ajustó a 2 utilizando ácido clorhídrico 2 N y el precipitado se filtró para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0,740 g, 79%). P.f. 256-263 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,53 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 5H), 7,87 (dd, $J = 2,5, 9,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); IR (KBr) ν 3446, 1708, 1645, 1577, 1263, 1228 cm^{-1} ; MS 214 (M - 1).

20

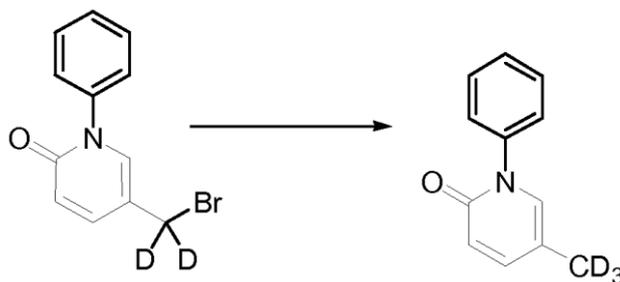
Etapa 4



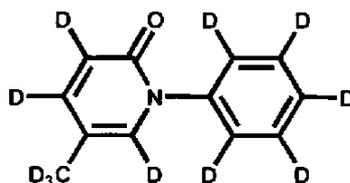
25 d₂-5-(hidroximetil)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona: Se añadió cloroformiato de isobutilo (0,45 ml, 3,49 mmol) a una disolución del ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0,500 g, 2,32 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,38 ml, 3,49 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -5 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura, se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró sobre un lecho corto de Celite bajo una atmósfera de argón. El filtrado que contiene el anhídrido mixto se añadió gota a gota a una suspensión de borodeuteriuro de sodio (0,117 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano a -10 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, tras lo cual se añadió D₂O (1 ml). Un tratamiento extractivo convencional produjo un residuo bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,290 g, 61%). P.f. 115-120 °C; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,05 (a, 1H), 6,66 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,25-7,51 (m, 7H); IR (KBr) ν 3337, 1665, 1586, 1535, 1257 cm^{-1} ; MS 204 (M + 1).

30

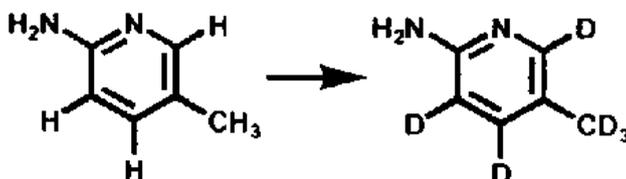
Etapa 5



5 d₃-5-(metil)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona: Se añadió tribromuro de fósforo (0,07 ml, 0,738 mmol) gota a gota a una disolución de d₂-5-(hidroximetil)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (0,300 g, 1,47 mmol) en diclorometano a -10 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El diclorometano y el exceso de tribromuro de fósforo se retiraron mediante un enjuagado con una corriente de argón, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano. Esta disolución del bromuro se añadió gota a gota a una suspensión de deuterio de litio y aluminio (0,092 g, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió D₂O, y el tratamiento extractivo convencional produjo un residuo bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color marrón pálido (0,070 g, 25%). P.f. 103-107 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045, 2925, 1673, 1607, 1488, 1272 cm⁻¹; MS 189 (M + 1).

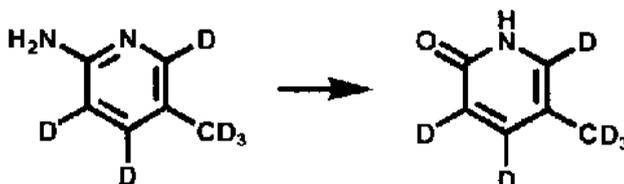
Ejemplo 3: d₁₁-5-metil-1-fenil-1H-piridin-2-ona

Etapa 1



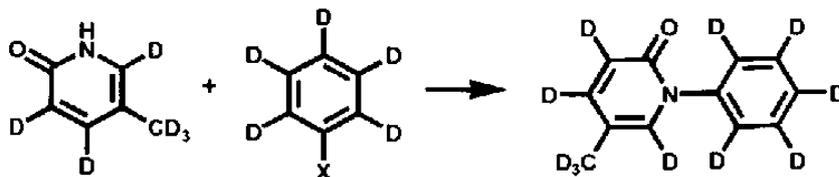
15 d₅-5-metilpiridin-2-ilamina: El procedimiento se realizó utilizando los métodos descritos en Esaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10954-10961.

Etapa 2



20 d₆-5-metil-1H-piridin-2-ona: El procedimiento se realizó utilizando los métodos descritos en Smith *et al.*, *Organic Syntheses*, **2002**, 78, 51-56, pero utilizando el ácido d₂-sulfúrico en óxido de deuterio en lugar de ácido sulfúrico en agua, y utilizando d₆-5-metilpiridin-2-ilamina en lugar de 5-metilpiridin-2-ilamina.

Etapa 3



5 d_{11} -5-metil-1-fenil-1H-piridin-2-ona: El procedimiento se realizó utilizando los métodos descritos en el documento WO 2003/014087, en el que se realiza el acoplamiento de Ullman utilizando la d_6 -5-metil-1H-piridin-2-ona en lugar de 5-metil-1H-piridin-2-ona, y también utilizando el d_5 -bromobenceno (disponible en el mercado en múltiples fuentes) en lugar del bromobenceno.

Ejemplo 4: Ensayo de estabilidad microsómica hepática *in vitro*

10 Se realizaron ensayos de estabilidad microsómica hepática *in vitro* con 0,2 mg por ml de proteína microsómica hepática en un sistema generador de NADPH (bicarbonato de sodio al 2%, NADPH 2,2 mM, glucosa 6-fosfato 25,6 mM, y 6 unidades por ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, y MgCl₂ 3,3 mM). Los compuestos de ensayo se solubilizaron en acetonitrilo al 20%-agua. La disolución del compuesto de ensayo entonces se añadió a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final 1 μ M) y la mezcla se incubó a aproximadamente 37 °C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo debe ser <1%. Se recogieron partes alícuotas (50 μ l) en los momentos 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min, y se diluyeron con acetonitrilo enfriado en hielo (200 μ l) (para extinguir las reacciones). Las partes alícuotas se centrifugaron a aproximadamente 12.000 rpm durante aproximadamente 10 min para precipitar las proteínas. Los sobrenadantes después se recogieron y se trasladaron a tubos de microcentrífuga para un análisis de LC/MS/MS de las semividas de degradación. Puede predecirse que los compuestos según se describe en la presente, cuando se ensayan en este ensayo, demostrarán un aumento en al menos 5% o más de la semivida de degradación, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido. Por ejemplo, las semividas de degradación de cualquiera de los compuestos deuterados descritos en la sección de ejemplos deben mostrar un aumento en la semivida de degradación entre 5-600% respectivamente, comparado con la pirfenidona no isotópicamente enriquecida.

Ejemplo 5: Metabolismo *in vitro* utilizando enzimas de citocromo P₄₅₀

25 Las enzimas de citocromo P₄₅₀ se expresen a partir del correspondiente ADNc utilizando un sistema de expresión de baculovirus (BD Biosciencias, San José, CA). Una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 milimolar, y 0,2 milimolar de un compuesto de fórmula 1, el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido o patrón o control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) se incubó a 37 °C durante 20 min. Después de la incubación, la reacción se detiene mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 min. El sobrenadante se analiza mediante HPLC/MS/MS.

Citocromo P ₄₅₀	Patrón
CYP1A2	fenacetina
CYP2A6	cumarina
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-mefentoína
CYP2C8	paclitaxel
CYP2C9	diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-mefentoína
CYP2D6	(+/-)-bufuralol
CYP2E1	clorzoxazona
CYP3A4	testosterona
CYP4A	[¹³ C]-ácido laúrico

Ejemplo 6: Inhibición de monoamina oxidasa A y recambio oxidativo

5 El procedimiento se realiza según los métodos descritos en Weyler, *Journal of Biological Chemistry*, **1985**, 260, 13199-13207. La actividad monoamina oxidasa A se mide de modo espectrofotométrico mediante el control del aumento en la absorbancia a 314 nm sobre la oxidación de kinuramina con la formación de 4-hidroxiquinoleína. Las mediciones se realizan a 30 °C en tampón NaP_i 50 mM, pH 7,2, que contiene Triton X-100 al 0,2% (tampón de ensayo de monoamina oxidasa) más kinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en un volumen total de 1 ml.

Ejemplo 7: Inhibición de monoamina oxidasa B y recambio oxidativo

El procedimiento se realiza según los métodos descritos en Uebelhack, *Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31, 187-192.

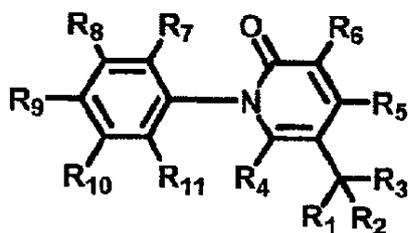
10 **Ejemplo 8: Ensayo de fibrosis de músculo de ratón distrófico (mdx)**

Los procedimientos se realizan según los métodos descritos en Gosselin *et al.*, *Muscle & Nerve*, **2007**, 55(2), 208-216.

Los ejemplos anteriormente indicados se proporcionan para ofrecer a los expertos en la técnica una descripción de cómo fabricar y utilizar las realizaciones reivindicadas, y no pretenden limitar el alcance de lo descrito en la presente.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



(I)

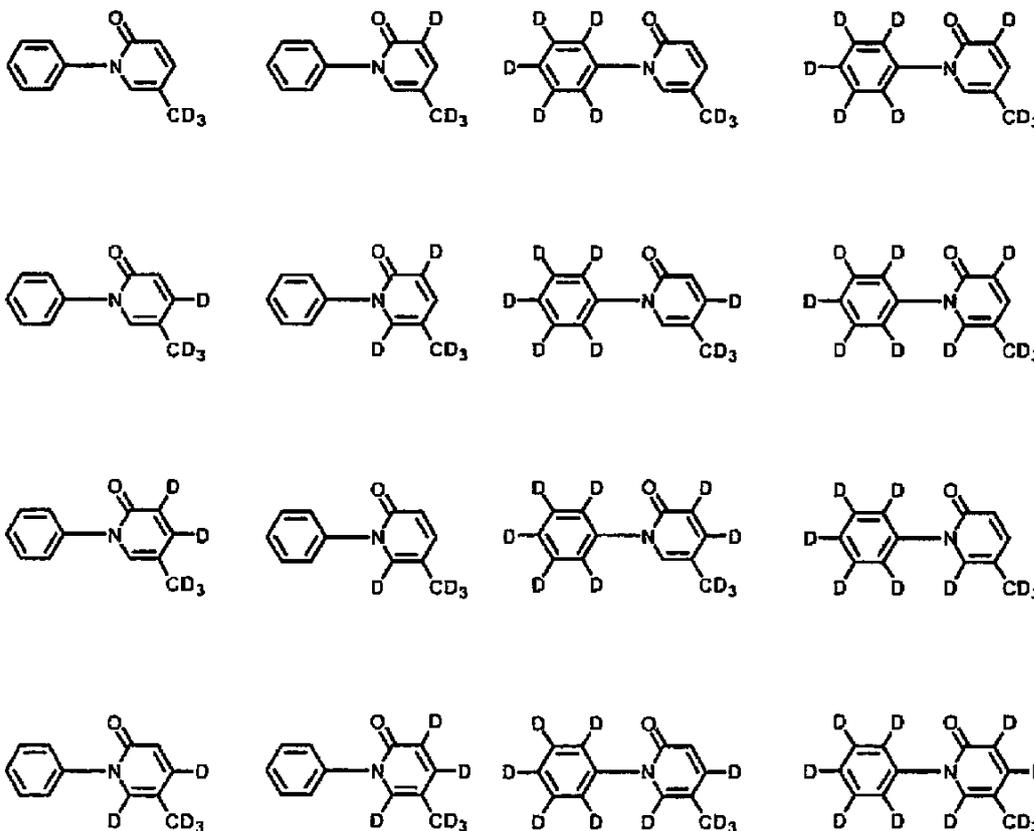
o su sal farmacéuticamente aceptable o su solvato, en la que:

5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o deuterio;

al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio; y

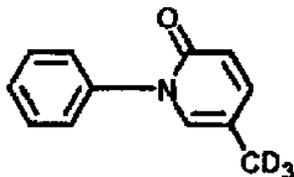
si R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son deuterio, entonces al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ es deuterio.

10 2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato.

3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato.

5 4.- El compuesto según la reivindicación 2 o 3, en el que cada una de dichas posiciones representadas como D tiene un enriquecimiento en deuterio de:

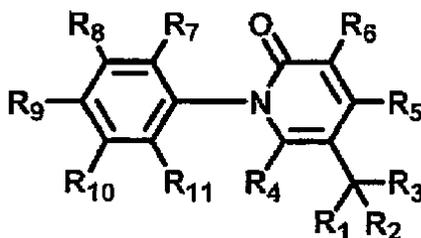
al menos 98%;

al menos 90%;

al menos 50%; o

al menos 1%.

10 5.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la fórmula estructural II:



(II)

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato; en la que:

15 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o deuterio;

al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio.

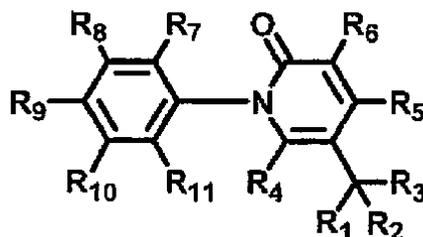
6.- La composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende además otro agente terapéutico.

20 7.- La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en agentes de sepsis, antibacterianos, antifúngicos, anticoagulantes, trombolíticos, fármacos esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), opioides, anestésicos, bloqueantes del canal de calcio, beta-bloqueantes, nitratos o nitritos, inhibidores de ACE, estatinas, inhibidores de la agregación de plaquetas, adenosina, digitoxina, agentes antiarrítmicos, fármacos simpatomiméticos, inhibidores de la enzima convertora de endotelina (ECE), antagonistas de la enzima de tromboxano, abridores del canal de potasio, inhibidores de trombina, inhibidores del factor del crecimiento, antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), agentes antiplaquetas, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa, inhibidores de renina, inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácidos biliares, agentes antiateroscleróticos, inhibidores de MTP, activadores del canal de potasio, agentes alfa-PDE5, agentes beta-PDE5, diuréticos, agentes antidiabéticos, agonistas de PPAR-gamma, antagonistas de la enzima mineralocorticoide, inhibidores de aP2, inhibidores de proteína tirosina quinasa, antiinflamatorios, antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, inmunosupresores, agentes anticáncer, agentes citotóxicos, antimetabolitos, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, agentes hormonales, agentes disruptores de microtúbulos, agentes estabilizantes de microtúbulos, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de prenil proteína transferasa, ciclosporinas, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), compuestos de oro, antalarmina, Z-338 y complejos de coordinación de platino.

35 8.- La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el agente terapéutico es un fármaco esteroideo seleccionado del grupo que consiste en aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona.

9.- La composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el agente terapéutico es un NSAID seleccionado del grupo que consiste en aceclofenaco, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoracoxib, faislamina, fenbuteno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, lomoxicamo, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicamo, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicamo, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfiprazona, suprofeno, tenoxicamo, ácido tiaprofénico, y tolmetina.

10.- Un compuesto que tiene la fórmula estructural II:



(II)

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su solvato; en la que:

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o deuterio; y

al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es deuterio,

para su uso en un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de un trastorno mediado por fibrosis, un trastorno mediado por colágeno, o un trastorno mediado por fibrosis y mediado por colágeno.

11.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que el trastorno mediado por fibrosis, el trastorno mediado por colágeno, o el trastorno mediado por fibrosis y mediado por colágeno se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática, fibroides uterinos, esclerosis múltiple, fibrosis renal, enfermedad renal diabética, lesiones hepáticas inducidas por endotoxinas después de una hepatectomía parcial o una isquemia hepática, lesión de aloinjerto después del trasplante de órganos, fibrosis quística, fibrilación atrial, neutropenia, esclerodermia, dermatomiositis, cirrosis, enfermedad pulmonar parenquimática difusa, fibrosis mediastinal, tuberculosis, fibrosis del bazo provocada por la anemia falciforme, y artritis reumatoide.

12.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que dicho compuesto tiene al menos una de las siguientes propiedades:

a) menor variación interindividual en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o de uno de sus metabolitos, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

b) mayores niveles plasmáticos medios de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

c) menores niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

d) mayores niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito de dicho compuesto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido; y

e) un mejor efecto clínico durante el tratamiento en dicho sujeto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

13.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que el método proporciona un metabolismo disminuido del compuesto por unidad de dosificación del mismo por al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresado de modo polimórfico en el sujeto, comparado con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

14.- El compuesto según la reivindicación 13, en el que la isoforma del citocromo P₄₅₀ se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

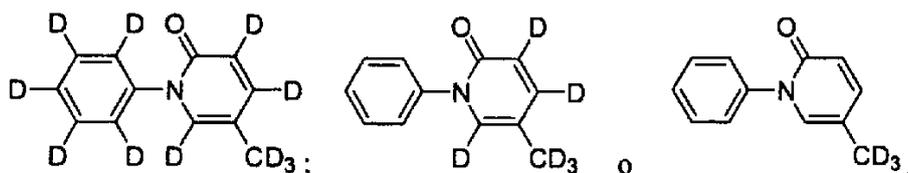
15.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que dicho compuesto se caracteriza por una inhibición disminuida de al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o de la monoamino oxidasa en dicho sujeto por dosificación unitaria del mismo, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

5 16.- El compuesto según la reivindicación 15, en el que dicha isoforma del citocromo P₄₅₀ o de la monoamino oxidasa se selecciona del grupo que consiste en CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51, MAO_A, y MAO_B.

10 17.- El compuesto según la reivindicación 10, en el que el método proporciona el tratamiento de la enfermedad mientras que reduce o elimina un cambio perjudicial en el criterio de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar, comparado con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

15 18.- El compuesto según la reivindicación 17, en el que el criterio de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar se selecciona del grupo que consiste en alanina aminotransferasa ("ALT"), glutámico-pirúvico transaminasa sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST", "SGOT"), proporciones de ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoníaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", "γ-GTP", "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia de hígado, ultrasonografía de hígado, barrido nuclear hepático, 5'-nucleotidasa, y proteína sanguínea.

19.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



20 20.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 19, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

21.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 3, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.