

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 553**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2006 E 06795492 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 1885350**

54 Título: **Formulaciones y métodos para tratar la amiloidosis**

30 Prioridad:

**15.04.2005 US 671866 P**

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

**24.04.2015**

73 Titular/es:

**KIACTA SÀRL (100.0%)  
Chemin de la Pacottaz 1  
1806 St-Legier , CH**

72 Inventor/es:

**GARCEAU, DENIS;  
HAUCK, WENDY y  
BRIAND, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 534 553 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

Formulaciones y métodos para tratar la amiloidosis

5 **Antecedente de la invención**

La amiloidosis es el término genérico de numerosas enfermedades relacionadas con la deposición extracelular de proteínas fibrilares insolubles (amiloide) en órganos específicos, que conduce eventualmente al fracaso de los órganos implicados. R.H. Falk et al., *The Systemic Amyloidosis*, 337 N ENGL J MED 898-909 (1997), P.N. Hawkins, *Amyloidosis*, 9 BLOOD REV 135-42 (1995), J.D. Sipe, *Amyloidosis*, 31 CR REV CLIN LAB SCI 325-54 (1994); A.S. Cohen, *Amyloidosis*, 40(2) BULL RHEUM DISEASES 1-12 (1991). Los depósitos de amiloide pueden quedar limitados a un órgano (amiloidosis localizada) o pueden estar más ampliamente distribuidos (amiloidosis sistémica). Las amiloidosis sistémicas se clasifican generalmente en cuatro tipos según la naturaleza de los depósitos fibrilares: (i.) amiloidosis idiopática o primaria (amiloidosis AL); (ii.) amiloidosis secundaria reactiva o amiloide A (AA); (iii.) polineuropatía amiloidótica familiar; y (iv.) y amiloidosis asociada a diálisis. Aunque diferentes en su incidencia, todos los depósitos amiloides tienen propiedades morfológicas comunes, se tiñen con colorantes específicos (por ejemplo, rojo Congo), y tienen un aspecto birrefringente característico a la luz polarizada tras la tinción. Comparten también características ultraestructurales comunes y difracción de rayos X y espectros infrarrojos comunes.

Se cree que la amiloidosis AA está relacionada con la proteína amiloide (AA) formada a partir del precursor sérico amiloide A (SAA), una proteína en fase aguda y secretada por hepatocitos en respuesta a la inflamación. La amiloidosis AA está asociada con afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.), infecciones (por ejemplo, tuberculosis, osteomielitis etc.), y fiebres hereditarias, por ejemplo, fiebre del Mediterráneo familiar (R.H. Falk et al., 337 N ENGL J MED 898-909 (1997), A.S. Cohen, 40(2) BULL RHEUM DISEASES 1-12 (1991), G. Grateau, 12 CURRENT OPINION IN RHEUMATOL 61-64 (2000)). La artritis reumatoide es la causa principal de amiloidosis AA en Europa Occidental y Norteamérica (M. Skinner *Amyloidosis*, CURRENT THERAPY IN ALLERGY, IMMUNOLOGY, AND RHEUMATOLOGY 235-40 (Mosby-Year Book Inc., 1996), M.A. Gertz, *Secondary amyloidosis*, 232 J INT MED 517-18 (1992)).

La amiloidosis AA afecta principalmente los órganos parenquimatosos, tales como, riñón, bazo, hígado, y glándulas adrenales. La característica clínica más común de la amiloidosis AA es la disfunción renal manifestada como proteinuria de tipo nefrótico o insuficiencia renal en el momento del diagnóstico. La insuficiencia renal en la última etapa es la causa de muerte en el 40-60 % de los casos (M. Skinner *Amyloidosis*, CURRENT THERAPY IN ALLERGY, IMMUNOLOGY, AND RHEUMATOLOGY 235-40 (Mosby-Year Book Inc., 1996), M.A. Gertz, 232 J INT MED 517-18 (1992), M.A. Gertz y R.A. Kyle, 70 MEDICINE 246-256 (1991)). Es también frecuente la implicación gastrointestinal y se manifiesta normalmente como diarrea crónica, pérdida de peso corporal y mala absorción. Puede producirse también el agrandamiento del hígado y el bazo en algunos sujetos. Es rara la implicación cardíaca y se produce posteriormente en la enfermedad. El tiempo de supervivencia medio a partir del diagnóstico varía de 2 a 8 años dependiendo del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico (M.A. Gertz y R.A. Kyle, 70 MEDICINE 246-256 (1991)).

La amiloidosis AA se ha asociado habitualmente con la infección crónica (tal como tuberculosis) o con la inflamación crónica (tal como artritis reumatoide o fiebres hereditarias). Una forma familiar de la amiloidosis AA es la fiebre del Mediterráneo familiar (FMF). Este tipo de amiloidosis familiar se hereda genéticamente y se encuentra en grupos específicos de población. En la amiloidosis AL y AA, los depósitos se encuentran en algunos órganos y por tanto se consideran enfermedades amiloides sistémicas.

Las "amiloidosis localizadas" son aquellas que tienden a implicar un único sistema orgánico. Las diferentes amiloidosis se caracterizan también por el tipo de proteína presente en el depósito. Por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas tales como temblores, encefalitis espongiiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y similares se caracterizan por la aparición y acumulación de una forma de una proteína priónica resistente a proteasa (denominada ASc<sup>r</sup> o PrP-27) en el sistema nervioso central. De manera similar, la enfermedad de Alzheimer, otro trastorno neurodegenerativo, se caracteriza por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. En este caso, las placas amiloides se encuentran en el parénquima y los vasos sanguíneos se forman mediante la deposición de la proteína amiloide A $\beta$  fibrilar. Otras enfermedades tales como la diabetes de inicio en adultos (diabetes de tipo II) se caracterizan por la acumulación localizada de fibrillas amiloides en el páncreas.

Una vez que se han formado estos amiloides, no existe terapia o tratamiento conocido ampliamente aceptado que disuelva significativamente los depósitos amiloides *in situ*, evite la deposición adicional de amiloide o evite el inicio de la deposición del amiloide.

Cada proteína amiloidogénica tiene la capacidad de experimentar un cambio conformacional y de organizarse en láminas  $\beta$  y formar fibrillas insolubles que pueden depositarse extracelular o intracelularmente. Cada proteína amiloidogénica, aunque diferente en su secuencia de aminoácidos, tiene la misma propiedad de formar fibrillas y de unirse a otros elementos tales como proteoglicano, amiloide P y el componente del complemento. Además, cada proteína amiloidogénica tiene secuencias de aminoácidos que, aunque diferentes, muestran similitudes tales como

regiones con la capacidad de unirse a la porción de glicosaminoglicano (GAG) del proteoglicano (denominado como sitio de unión a GAG) así como otras regiones que promueven la formación de láminas β. Los proteoglicanos son macromoléculas de diversos tamaños y estructuras que están distribuidas casi en cualquier parte del cuerpo. Se pueden encontrar en el compartimento intracelular, sobre la superficie de las células, y como parte de la matriz extracelular. La estructura básica de todos los proteoglicanos está comprendida por una proteína nuclear y al menos una, pero frecuentemente más, cadenas de polisacáridos (GAG) unidas a la proteína nuclear. Se han descubierto muchos GAG diferentes incluyendo sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de queratán, heparina, y hialuronano.

Se conocen algunos miméticos de GAG que son útiles para inhibir la deposición amiloide y/o tratar algunas formas de amiloidosis. Véanse los documentos WO 94/22437, WO 96/28187, y en el documento WO 00/64420.

### Sumario de la invención

La materia sujeto de la presente invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicha composición farmacéutica el ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la proteína amiloide en un sujeto, en la que el ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra a una dosificación de aproximadamente 1200 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de >80 ml/min, una dosificación de aproximadamente 800 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de entre aproximadamente 30 y 80 ml/min, o una dosificación de aproximadamente 400 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de entre aproximadamente 20 y 30 ml/min.

De acuerdo con la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico.

De acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, la enfermedad relacionada con la proteína amiloide puede ser la amiloidosis AA.

De acuerdo con la presente invención, la formulación farmacéutica puede administrarse sin alimento. La administración sin alimento puede dar como resultado un aumento en la biodisponibilidad de aproximadamente un 25 % o más en comparación con la administración con alimento. Por ejemplo, la formulación puede administrarse al menos 1 o 2 horas antes o después de cualquier comida. En particular, la formulación puede administrarse al menos 1 o 2 horas antes o después de cualquier comida.

En una realización, la aplicación pertenece a un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto diana, administrando al sujeto diana una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula:



en la que Y es SO<sub>3</sub>X u OSO<sub>3</sub>X seleccionado independientemente para cada caso; X es un grupo catiónico seleccionado independientemente para cada caso; n es 1, 2, 3 o 4; y m es 1 o 2, de tal manera que se trata o previene la amiloidosis AA, manteniendo a la vez un índice de tolerancia aceptable (ATI) para un parámetro asociado con la insuficiencia renal (PRI). Además, en esta realización, el sujeto diana se trata para la amiloidosis AA y tiene o es susceptible a un parámetro asociado con la insuficiencia renal. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es el ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica.

En otra realización, la invención incluye un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto diana, administrando al sujeto diana una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que la amiloidosis AA se trata o previene manteniendo a la vez un índice de tolerancia aceptable (ATI) para un parámetro asociado con la insuficiencia gastrointestinal (PGI). Además, en esta realización, el sujeto diana se está tratando de amiloidosis AA y tiene o es susceptible a un parámetro asociado con la insuficiencia gastrointestinal.

En otra realización adicional, la invención pertenece también a un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la proteína amiloide en un sujeto administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, a una dosificación seleccionada basándose en el índice de aclaramiento de la creatinina, de tal manera que se trata o previene la enfermedad relacionada con la proteína amiloide.

La invención pertenece también, al menos en parte, a un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto,

administrando al sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, que se administra en una dosificación, de tal manera que se proporciona una exposición eficaz en un sujeto, por ejemplo, tal como se mide mediante, por ejemplo, ABC,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{ss}$ ,  $C_{ss}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ , etc.

5 Además, la invención pertenece también a un método para estabilizar o mejorar la función renal y/o gastrointestinal en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica.

10 En otra realización, la invención pertenece a un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con un segundo agente de tal manera que se trate o prevenga la amiloidosis AA.

15 En otra realización más, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para aumentar la biodisponibilidad oral de un compuesto en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, en una composición farmacéutica sin alimento de tal manera que se aumenta la biodisponibilidad oral del compuesto en el sujeto.

20 La invención pertenece también, al menos en parte, a un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con un segundo agente de tal manera que se trate dicha enfermedad inflamatoria en el sujeto.

25 La invención pertenece también, al menos en parte, a un método para tratar una fiebre hereditaria en un sujeto, administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con un segundo agente de tal manera que se trate dicha fiebre hereditaria en el sujeto.

30 La invención pertenece también, al menos en parte, a un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con un segundo agente.

35 Además, la invención incluye también un método para tratar un neoplasma maligno en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con un segundo agente de tal manera que se trate dicho neoplasma maligno en el sujeto.

40 En una realización adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para tratar una infección crónica, por ejemplo, microbiana o vírica, en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con un segundo agente de tal manera que se trate la infección crónica en el sujeto.

45 En otra realización adicional, la invención pertenece al menos en parte a un método para estabilizar o mejorar la función renal o retrasar la progresión de la enfermedad renal en un sujeto que tiene un trastorno inflamatorio, un neoplasma maligno, una infección crónica o una fiebre hereditaria. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de tal manera que se establezca o mejore la función renal o se retrase la progresión de la enfermedad renal.

50 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para prevenir o retrasar la progresión a ESRD/diálisis en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto, por ejemplo, un sujeto que tiene amiloidosis AA, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se retrase o prevenga la progresión a ESRD/diálisis.

55 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para prevenir o retrasar el momento de la duplicación de la creatinina sérica en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se retrase o prevenga el momento de la duplicación de la creatinina sérica.

60 En otra realización más, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para prevenir o retrasar el momento a

una disminución de al menos un 50 % en el aclaramiento de la creatinina en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se retrase o prevenga el momento hasta una disminución al menos del 50 % en el aclaramiento de la creatinina.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para disminuir el momento hasta al menos un aumento del 50 % en el aclaramiento de la creatinina en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se disminuya el momento hasta al menos un aumento del 50 % en el aclaramiento de la creatinina.

En otra realización más, la invención incluye un método para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad renal tal como se mide mediante la pendiente del aclaramiento de la creatinina en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se reduce la velocidad de progresión de la enfermedad renal.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para estabilizar o reducir la proteinuria en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se estabiliza o reduce la proteinuria en dicho sujeto.

En otra realización más, la invención incluye un método para estabilizar la función renal o retrasar la progresión de la enfermedad renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se estabiliza la función renal o se retrasa la progresión de la enfermedad renal. En un aspecto, puede medirse la progresión de la enfermedad renal mediante una disminución del 50 % en el aclaramiento de la creatinina (CrCl), la duplicación de la creatinina sérica (SCr), y/o la progresión a ESRD.

En otra realización más adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para tratar la insuficiencia renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se trata la insuficiencia renal.

La invención pertenece también, al menos en parte, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, y un segundo agente.

En una realización adicional, la invención pertenece a una composición farmacéutica envasada. La composición farmacéutica envasada incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, envasada junto con una etiqueta o prospecto que recomienda que la composición se administre junto con un segundo agente.

En otra realización más adicional, la invención pertenece a una composición farmacéutica envasada, que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente envasado junto con una etiqueta o prospecto que recomienda que la composición se administre junto con un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica.

En otra realización más, la invención pertenece a una composición farmacéutica envasada, que incluye un recipiente que tiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, junto con una etiqueta o prospecto que recomienda que la composición se administre sin alimento.

En otra realización más, la invención pertenece a una formulación farmacéutica para tratar la amiloidosis AA. La formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, en una formulación, en la que la formulación tiene al menos una propiedad biológica favorable (FBP) tras su administración al sujeto.

La invención pertenece también, al menos en parte, a un agente antiamilodogénico en una formulación, en la que la formulación que contiene el agente antiamilodogénico es equivalente a una formulación normalizada predeterminada que tiene al menos una propiedad biológica favorable tras su administración a un sujeto de tal manera que es una formulación biológicamente favorable.

5 En otra realización, la invención incluye además una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En esta realización, la formulación farmacéutica, cuando se administra una vez a un sujeto que lo necesita, proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 ng/ml.

10 En otra realización más, la invención pertenece también a una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I), y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En esta realización, la formulación farmacéutica, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, proporciona una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 44.000 ng/ml.

15 La invención pertenece también, al menos en parte, a un método para administrar un compuesto a un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar un compuesto de fórmula (I) al sujeto en una cantidad suficiente para conseguir una  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.400 ng/ml. La  $C_{m\acute{a}x}$  puede producirse de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 9,00 horas después de la administración.

20 En otra realización, la invención pertenece también, al menos en parte, a un método para administrar un compuesto de fórmula (I) a un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar un compuesto de fórmula (I) al sujeto en una cantidad suficiente para conseguir una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 44.000 ng/ml.

25 En otra realización más, la invención pertenece a una formulación farmacéutica, que comprende un ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos. La formulación farmacéutica proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 ng/ml, cuando se administra una vez a un sujeto que lo necesita.

30 En otra realización más, la invención incluye además una formulación farmacéutica, que comprende ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La formulación farmacéutica proporciona una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 44.000 ng/ml, cuando se administra a un sujeto que lo necesita.

35 En otra realización más, la invención pertenece también a un método para administrar ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita. El método incluye administrar ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto en una cantidad suficiente para conseguir una  $C_{m\acute{a}x}$  de aproximadamente 200 a aproximadamente 3.400 ng/ml, aproximadamente 0,25 a aproximadamente 9,00 horas después de la administración.

40 En otra realización, la invención pertenece también a un método para administrar ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto que lo necesita, administrando ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables al sujeto en una cantidad suficiente para conseguir una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 44.000 ng/ml.

45 En otra realización más, la invención se refiere, al menos en parte, a una formulación farmacéutica. La formulación farmacéutica comprende un principio activo (por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico, sal disódica (denominado también PDS) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente 2900 a aproximadamente 9000 ng■h/ml  $\pm$  20 % y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente entre 450 a aproximadamente 2150 ng/ml  $\pm$  20 %.

50 En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a formulaciones farmacéuticas, que comprenden un principio activo (por ejemplo, PDS) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de entre aproximadamente 2.900 a aproximadamente 9.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %.

55 En otra realización más adicional, la invención pertenece a una formulación farmacéutica, que comprenden un principio activo (por ejemplo, PDS) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente entre 450 a aproximadamente 2150 ng/ml  $\pm$  20 %.

60 En otra realización más adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprende un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene amiloidosis AA: en una dosis de 400 mg del principio activo a un sujeto que tiene un índice de aclaramiento de la creatinina de menos de aproximadamente 30 ml/min, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-12.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-900 ng/ml  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800

mg del principio activo a un sujeto que tiene un índice de aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 ml/min, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-10.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 750-875 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1200 mg del principio activo a un sujeto que tiene un índice de aclaramiento de la creatinina de más de aproximadamente 80 ml/min, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 5.000-6.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-925 ng/ml  $\pm$  20 %.

En otra realización más adicional, la invención pertenece también a una formulación farmacéutica, que comprende 800 mg de un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto: cuando dicho sujeto está sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 4.000-6.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.200-1.300 ng  $\pm$  20 %; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal leve, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 12.000-14.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.500-3.500 ng  $\pm$  20 %; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal moderada, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-11.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.000-2.200 ng  $\pm$  20 %; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal grave, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 40.000-46.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.100-2.300 ng  $\pm$  20 %.

En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprenden un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene amiloidosis durante veinticuatro meses: en una dosis de 400 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 25.000-26.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.000-2.300 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 20.000-22.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.600-2.000 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1200 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 8.000-10.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-1.000 ng/ml  $\pm$  20 %.

En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprende un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a sujetos masculinos sanos durante siete días: en una dosis de 400 mg cuatro veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-11.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 900-1100 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg cuatro veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 19.000-21.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.600-1.800 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1600 mg tres veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 25.000-27.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 4.000-6.000 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1600 mg cuatro veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 23.000-25.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 4.500-6.500 ng  $\pm$  20 %.

En otra realización más, la invención pertenece también a un método para estabilizar o mejorar la función renal o retrasar la progresión de la enfermedad renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar por vía oral una formulación que comprende un ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad determinada de acuerdo con el índice de aclaramiento de la creatinina en el sujeto. Por ejemplo, cuando la formulación se administra en una dosis de 400 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma de ácido 1,3-propanodisulfónico que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-12.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-900 ng/ml  $\pm$  20 %; o cuando la formulación se administra en una dosis de 800 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-10.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 750-875 ng  $\pm$  20 %; o cuando la formulación se administra en una dosis de 1200 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 5.000-6.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-925 ng/ml  $\pm$  20 %.

En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprende un principio activo que es ácido 1,3-propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, cuando esta formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene amiloidosis AA: en una dosis de 400 mg del principio activo a un sujeto que tiene un índice de aclaramiento de la creatinina de menos de aproximadamente 30 ml/min, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 6.000-17.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 500-1200 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg del principio activo a un sujeto que

tiene un índice de aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 ml/min, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 3000-20000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 300-1200 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1200 mg del principio activo a un sujeto que tiene un índice de aclaramiento de la creatinina de más de aproximadamente 80 ml/min, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 2.000-11.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 400-1500 ng  $\pm$  20 %.

En otra realización más, la invención pertenece también, al menos en parte, a un método para estabilizar o mejorar la función renal o retrasar la progresión de la enfermedad renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA, comprendiendo administrar por vía oral una formulación que comprende un ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en una cantidad determinada de acuerdo con el índice de aclaramiento de la creatinina en el sujeto. Además, cuando la formulación se administra en una dosis de 400 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma de ácido 1,3-propanodisulfónico que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 6.000-17.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 500-1200 ng  $\pm$  20 %; o cuando la formulación se administra en una dosis de 800 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 3000-20000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 300-1200 ng  $\pm$  20 %; o cuando la formulación se administra en una dosis de 1200 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 2.000-11.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 400-1500 ng  $\pm$  20 %.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica de una curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio de "empeoramiento" de sujetos a los que se administró PDS frente a placebo.

La Figura 2 es un gráfico de líneas que muestra la pendiente de aclaramiento de la creatinina de sujetos a los que se administró PDS frente a placebo. La Figura 3 es una representación gráfica de una curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta una disminución del 50 % en el aclaramiento de la creatinina de sujetos a los que se administró PDS frente a placebo.

La Figura 4 es una representación gráfica de una curva de Kaplan-Meier para el tiempo hasta ESRD/diálisis de sujetos a los que se administró PDS frente a placebo.

### Descripción detallada de la invención

#### A. Métodos para tratar un sujeto diana

En una realización, la solicitud pertenece, al menos en parte, a un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto diana que está siendo tratado de amiloidosis AA y que tiene o es susceptible a un parámetro asociado con la insuficiencia renal. El método incluye administrar al sujeto diana una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula:



en la que Y es  $SO_3X$  u  $OSO_3X$  seleccionado independientemente para cada caso; X es un grupo catiónico seleccionado independientemente para cada caso; n es 1, 2, 3 o 4; y m es 1 o 2, de tal manera que la amiloidosis AA se trata o previene manteniendo a la vez un índice de tolerancia aceptable (ATI) para un parámetro asociado con la insuficiencia renal (PRI).

En otra realización, la invención incluye un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto diana, que está siendo tratado de amiloidosis AA y tiene o es susceptible a un trastorno secundario asociado con la insuficiencia gastrointestinal. El método incluye administrar al sujeto diana una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), manteniendo a la vez un índice de tolerancia aceptable (ATI) para un parámetro asociado con la insuficiencia renal (PGI).

En general, la amiloidosis AA es una manifestación de numerosas enfermedades que provocan una respuesta en fase aguda sostenida. Dichas enfermedades incluyen trastornos inflamatorios crónicos, infecciones microbianas locales o sistémicas crónicas, y neoplasmas malignos. La forma más común de amiloidosis reactiva o secundaria (AA) se considera resultado de afecciones inflamatorias prolongadas. Por ejemplo, sujetos con artritis reumatoide o fiebre mediterránea familiar (que es una enfermedad genética) pueden desarrollar amiloidosis AA. Los términos "amiloidosis AA", "amiloidosis secundaria" y "amiloidosis (AA) secundaria" se usan de manera indistinta.

Las fibrillas AA están compuestas generalmente de fragmentos de 8.000 Dalton (péptido o proteína AA) formados por escisión proteolítica de la proteína A amiloide sérica (ApoSAA), una apolipoproteína en circulación que se sintetiza principalmente en hepatocitos en respuesta a dichas citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF. Una vez secretada, ApoSAA forma un complejo con HDL. La deposición de fibrillas de AA puede estar ampliamente diseminada en el cuerpo, con una preferencia para los órganos parenquimales. Los riñones son normalmente un sitio de deposición, y el hígado y el bazo pueden verse también afectados. Se ha visto también deposición en el corazón, tracto gastrointestinal, y la piel.

Las enfermedades subyacentes que pueden conducir al desarrollo de la amiloidosis AA incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, tales como enfermedad inflamatoria crónica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, artropatía psoriática, síndrome de Reiter, enfermedad de Still en adultos, Síndrome de Behcet, fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria del intestino, fiebres periódicas hereditarias, artritis juvenil crónica, artritis reumatoide juvenil, colitis ulcerosa, fiebres crónicas, bronquiostasis, malaria, vasculitis, uso de fármacos IV, artritis psoriásica, artritis con lupus eritematoso, periartitis nodosa, granulomatosis de Wegner, síndrome de Muckle-Wells y enfermedad de Crohn. Los depósitos de AA se producen también como resultado de infecciones crónicas, por ejemplo, SIDA, VIH, hepatitis B, hepatitis C, infecciones microbianas crónicas, por ejemplo, lepra, tuberculosis, bronquiectasis, úlceras de decúbito, pielonefritis, osteomielitis, acné conglobata, inmunodeficiencia variable común, hipogammaglobulinemia, fibrosis quística, tuberculosis pulmonar, infección(es) pulmonares, abscesos recurrentes, enfermedad de Behcet, y enfermedad de Whipple. Determinados neoplasmas malignos pueden dar también como resultado depósitos amiloides de fibrillas AA. Estos incluyen dichas afecciones como linfoma de Hodgkin, carcinoma renal, carcinomas de intestino, tracto pulmonar y urogenital, carcinoma de células basales, hepatoma, enfermedad de Castleman, síndrome de Schnitzler, enfermedad de Waldstrom, y leucemia de células pilosas.

El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que se pueden producir amiloidosis de AA o una enfermedad relacionada con la proteína amiloide, o que son susceptibles a la amiloidosis de AA o a enfermedades relacionadas con la proteína amiloide. El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, cabras, ovejas, roedores, por ejemplo, ratones o ratas, conejos, ardillas, osos, primates (por ejemplo, chimpancés, monos, gorilas, y seres humanos)), así como pollos, patos, patos domésticos, gansos, y sus especies transgénicas.

El término "sujeto diana" se refiere a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, seleccionado de forma específica para recibir las composiciones o compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, en algunas realizaciones, los sujetos diana incluyen sujetos que están en riesgo o se han diagnosticado con una enfermedad relacionada con la proteína amiloide AA, por ejemplo, amiloidosis AA. Los sujetos en riesgo de desarrollar amiloidosis AA incluyen aquellos con una enfermedad subyacente, tal como una enfermedad inflamatoria, infección, fiebre hereditaria o neoplasma. En otras realizaciones, los sujetos diana incluyen sujetos que tienen o son susceptibles a un parámetro asociado con una insuficiencia renal y/o una insuficiencia gastrointestinal. Los sujetos diana pueden incluir también sujetos que se han diagnosticado con enfermedad relacionada con la proteína amiloide AA y se sabe que tienen un parámetro asociado con insuficiencia renal y/o insuficiencia gastrointestinal. El sujeto diana preferido es un ser humano.

Los términos "Índice de tolerancia aceptable" y "ATI" se usan de manera indistinta para referirse a un nivel de enfermedad en un sujeto que se considera satisfactorio en un punto temporal dado en la enfermedad o el trastorno que padece el sujeto. En algunas realizaciones, una ATI es una mejora o estabilización de la enfermedad en un sujeto, tal como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, una ATI es una estabilización de la enfermedad en un sujeto, en comparación con un punto temporal previo, por ejemplo, cuando un sujeto está experimentando un rápido aumento en los niveles de creatinina sérica, una ATI puede ser un aumento más lento en los niveles de creatinina sérica. Por consiguiente, en una realización, una ATI es una disminución en el empeoramiento en un sujeto de al menos uno de los parámetros asociado con la insuficiencia renal o la insuficiencia gastrointestinal. En otra realización, una ATI es una disminución en el empeoramiento en un sujeto de al menos dos de los parámetros asociados con la insuficiencia renal y/o la insuficiencia gastrointestinal. En otra realización adicional, una ATI es una disminución en el empeoramiento en un sujeto de al menos tres, cuatro o cinco de los parámetros asociados con la insuficiencia renal y/o la insuficiencia gastrointestinal.

Los términos "parámetro asociado con la insuficiencia renal" y "PRI" se usan de manera indistinta para incluir parámetros generalmente asociados con la función renal anómala, tales como, pero no se limitan a una disminución en el aclaramiento de la creatinina, niveles aumentados de creatinina en suero, proteinuria, progresión a diálisis/enfermedad renal en la etapa final (ESRD), hipoalbuminemia, y/o edema. En algunas realizaciones, el parámetro asociado con la insuficiencia renal está producido, al menos en parte, por la amiloidosis AA o la presencia de proteína A amiloide en el cuerpo.

Los términos "parámetro asociado con la insuficiencia renal" y "PGI" incluyen parámetros generalmente asociados con la función gastrointestinal anómala, tales como, pero sin limitarse a, diarrea crónica y/o pérdida de peso corporal. En algunas realizaciones, el parámetro asociado con la insuficiencia gastrointestinal está producido, al menos en parte, por la amiloidosis AA o la presencia de proteína A amiloide en el cuerpo.

Los términos "tratamiento" o "tratar" de un sujeto incluyen la aplicación o administración de un compuesto de fórmula (I) a un sujeto (o aplicación o administración de un compuesto de fórmula (I) a una célula o tejido de un sujeto) con el fin de estabilizar, curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, disminuir el empeoramiento, mejorar, eliminar la enfermedad o afección, el síntoma de la enfermedad o afección, o el riesgo de (o susceptibilidad a) la enfermedad o afección. El término "tratar" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o dolencia, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como un alivio; remisión; disminución de la velocidad de empeoramiento; estabilización, disminución de los síntomas o haciendo que la lesión, patología o

afección sea más tolerable al paciente; retrasando la velocidad de degeneración o el declive; haciendo que el momento final de la degeneración sea menos debilitante; mejorando el bienestar físico o mental del paciente. En una realización, el término "tratar" puede incluir aumentar la expectativa de vida del sujeto.

5 El término "remisión de la diarrea crónica " se refiere a la falta de episodios de diarrea crónica y al uso no crónico de agentes antidiarreicos durante al menos cuatro meses consecutivos.

10 En una realización, la progresión a la diálisis se retrasa o previene en un sujeto, por ejemplo, un sujeto que tiene amiloidosis AA. Por ejemplo, la progresión del sujeto a diálisis puede retrasarse en 1 mes o más, 2 meses o más, 3 meses o más, 4 meses o más, 5 meses o más, 6 meses o más, 7 meses o más, 8 meses o más, 10 meses o más, 11 meses o más, 1 año o más, 1,5 años o más, 2 años o más, 3 años o más, 4 años o más, 5 años o más, 7,5 años o más, 10 años o más, 15 años o más, o 20 años o más. En una realización particular, se retrasa en aproximadamente 6 meses.

15 En otra realización, el término "tratar" incluye disminuir el riesgo de cualquier episodio de empeoramiento" del declive renal (véase el Ejemplo 3) o todas las causas de mortalidad en al menos un 5 % o más, al menos un 10 % o más, al menos un 15 % o más, al menos un 20 % o más, al menos un 30 % o más, al menos un 40 % o más, al menos un 50 % o más, al menos un 60 % o más, o al menos un 63 % o más. En otra realización, el riesgo de cualquier episodio de "empeoramiento" del declive renal o todas las causas de mortalidad disminuye en un 7 %-63 %.

20 En otra realización, el término "tratar" incluye también aumentar el tiempo medio hasta el primer episodio de "empeoramiento". El aumento puede ser aproximadamente de 0,5 meses o más, aproximadamente 1 mes o más, aproximadamente 2 meses o más, aproximadamente 3 meses o más, aproximadamente 4 meses o más, aproximadamente 5 meses o más, aproximadamente 6 meses o más, aproximadamente 7 meses o más, aproximadamente 8 meses o más, aproximadamente 9 meses o más, aproximadamente 10 meses o más, o aproximadamente 11 meses o más. En otra realización, el tiempo aumenta en aproximadamente: 2,8 meses ± 7,5 meses más en sujetos tratados con PDS.

30 En otra realización, el índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto se estabiliza o aumenta. Por ejemplo, un índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto puede estar aumentado en aproximadamente 10 % o más, en aproximadamente 20 % o más, en aproximadamente 30 % o más, en aproximadamente 40 % o más, en aproximadamente 50 % o más, en aproximadamente 60 % o más, en aproximadamente 70 % o más, en aproximadamente 80 % o más, en aproximadamente 90 % o más, o en aproximadamente 100 % o más en comparación con el nivel del sujeto antes del tratamiento con los compuestos de fórmula (I).

35 En otra realización, el riesgo de una disminución de un 50 % o más en el aclaramiento de la creatinina se reduce al menos aproximadamente un 5 % o más, al menos aproximadamente 10 % o más, al menos aproximadamente 15 % o más, al menos aproximadamente 18 % o más. En una realización adicional, el riesgo de una disminución del 50 % o más en el aclaramiento de la creatinina se reduce aproximadamente 18 % a 72 %.

40 En otra realización, los niveles de creatinina en suero del sujeto, de albúmina en suero, y/o se estabilizan o mejoran los niveles de fosfatasa alcalina en suero. Por ejemplo, los niveles de creatinina en suero del sujeto, de albúmina en suero, y/o se pueden aumentar los niveles de fosfatasa alcalina en suero en aproximadamente 10 % o más, en aproximadamente 20 % o más, en aproximadamente 30 % o más, en aproximadamente 40 % o más, en aproximadamente 50 % o más, en aproximadamente 60 % o más, en aproximadamente 70 % o más, en aproximadamente 80 % o más, en aproximadamente 90 % o más, o en aproximadamente 100 % o más en comparación con el nivel del sujeto antes del tratamiento con los compuestos de fórmula (I).

50 En una realización adicional, el riesgo de la duplicación de creatinina en suero se reduce en al menos un 5 % o más, al menos un 10 % o más, al menos un 11 % o más, al menos un 12 % o más, al menos un 13 % o más, o al menos un 14 % o más. En una realización adicional, el riesgo de que un sujeto duplique su creatinina en suero se reduce de aproximadamente 14 % a aproximadamente 81 %.

55 En otra realización, el término "tratar" incluye también aumentar el tiempo medio de duplicación de la creatinina en suero. El aumento puede ser aproximadamente de 0,5 meses o más, aproximadamente 1 mes o más, aproximadamente 2 meses o más, aproximadamente 3 meses o más, aproximadamente 4 meses o más, aproximadamente 5 meses o más, aproximadamente 6 meses o más, aproximadamente 7 meses o más, aproximadamente 8 meses o más, aproximadamente 9 meses o más, aproximadamente 10 meses o más, aproximadamente 11 meses o más, o aproximadamente un año o más.

60 En otra realización, se estabilizan o mejoran los niveles de proteinuria del sujeto, la carga amiloide visceral, y/o el contenido amiloide en el tejido graso aspirado. Por ejemplo, se estabilizan o mejoran los niveles de proteinuria del sujeto, la carga amiloide visceral, y/o puede reducirse el contenido amiloide en el tejido graso aspirado en aproximadamente un 10 % o más, en aproximadamente 20 % o más, en aproximadamente 30 % o más, en aproximadamente 40 % o más, en aproximadamente 50 % o más, en aproximadamente 60 % o más, en aproximadamente 70 % o más, en aproximadamente 80 % o más, en aproximadamente 90 % o más, o en

aproximadamente 100 % o más en comparación con el nivel del sujeto antes del tratamiento con los compuestos de fórmula (I).

5 En otra realización, se reduce o estabiliza una carga amiloide visceral del sujeto. Se puede evaluar una carga amiloide visceral del sujeto mediante, por ejemplo, el uso de gammagrafía de un componente P amiloide sérico radiomarcado con <sup>123</sup>I (SAP). El SAP se une a las fibrillas amiloides y queda retenido en los depósitos amiloides tisulares durante periodos prolongados, protegido aparentemente del catabolismo rápido normal al cual se somete en la circulación. Se ha desarrollado el diagnóstico por imágenes gammagramogáfico SAP como un método no invasivo específico para evaluar la carga amiloide visceral (Hawkins PN et al. N Engl J Med, 1990; 323:508-13). Se puede cuantificar la carga amiloide visceral, por ejemplo, mediante la evaluación visual de gammagrafías de cuerpo completo obtenidas 24 horas después de la inyección del radionucleido.

15 En otra realización, se reduce o estabiliza el contenido amiloide del sujeto en un tejido graso aspirado. El término "contenido amiloide en un tejido graso aspirado" se refiere al contenido de la proteína amiloide A en un tejido graso aspirado. Se pueden medir los cambios en el contenido de la proteína amiloide A semicuantitativamente mediante la tinción del rojo Congo. Se puede medir cuantitativamente el contenido de la proteína amiloide A en un tejido graso, por ejemplo, utilizando un ELISA de tipo sándwich basado en anticuerpos monoclonales utilizando tejido graso recogido de un sujeto. (Hazenber B et al. Ann Rheum Dis, 1999; 58: 96-102).

20 El término "hipotensión ortostática" se refiere a una súbita caída en la tensión arterial que se produce cuando una persona asume una posición vertical. Los síntomas, que se producen generalmente tras una puesta en pie rápida, incluyen discinesias, ligeros dolores de cabeza, visión borrosa, y síncope (pérdida temporal de la consciencia). El sistema nervioso autónomo (SNA) se ve algunas veces afectado por la amiloidosis AA. Una disminución postural en la tensión arterial (por ejemplo, una caída desde la posición supina a la posición vertical de > 20 mm Hg en la tensión arterial sistólica o 10 mm Hg en la tensión arterial diastólica sostenida durante al menos 3 min) es un signo de disfunción del SNA.

30 En otra realización, se mejora o estabiliza la pérdida de peso corporal del sujeto, o el sujeto gana peso. Por ejemplo, un sujeto puede ganar 5 % o más, aproximadamente 10 % o más, aproximadamente 20 % o más, aproximadamente 30 % o más, aproximadamente 40 % o más, aproximadamente 50 % o más, o aproximadamente 60 % o más de su peso corporal antes del tratamiento con los compuestos de fórmula (I).

35 En otra realización, se puede estabilizar el síndrome nefrótico del sujeto o ir hacia la remisión. En otra realización, se puede resolver o aliviar el edema del sujeto. En otra realización, se puede producir la estabilización, mejora, cura, o remisión de la diarrea en un sujeto. En otra realización más, puede ser la estabilización o la reducción de la hipotensión ortostática, esplenomegalia, y/o hepatomegalia en un sujeto.

40 En una realización, la remisión del síndrome nefrótico incluye una disminución en la proteinuria hasta < 1 g/24 h y bien un aumento en la albúmina sérica a más de 3,4 g/dl o bien la resolución de un edema y/o la interrupción de los diuréticos en respuesta a la mejora en el edema.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que es eficaz para tratar a un sujeto, por ejemplo, tratar a un sujeto de la amiloidosis AA o de una enfermedad relacionada con la proteína amiloide o tratar a un sujeto que tiene una enfermedad subyacente, tales como, pero sin limitarse a, un trastorno inflamatorio, un neoplasma maligno, o infecciones microbianas crónicas. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar en función de las dolencia(s) concretas del sujeto que padece, la edad, peso, y el estilo de vida de un sujeto concreto. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de la gravedad de la patología, la función orgánica, la función renal, o la enfermedad subyacente (por ejemplo, el sujeto puede padecer de una enfermedad inflamatoria, un neoplasma maligno, una infección crónica). En una realización, el sujeto es nefrótico. En otra realización, el sujeto es no nefrótico.

50 El término "nefrótico" se refiere a un sujeto que padece de síndrome nefrótico. El síndrome nefrótico se define generalmente como proteinuria (por ejemplo, proteína urinaria > 3 g/24 h) en combinación con las dos siguientes características extrarrenales 1) hipoalbuminemia (por ejemplo, albúmina sérica < 3,4 g/dl); y 2) un edema periférico mediante examen físico y/o el uso de diuréticos para tratar el edema.

55 El término "no nefrótico" se refiere a un sujeto que no ha progresado todavía a síndrome nefrótico o que está en remisión del síndrome nefrótico. La remisión del síndrome nefrótico es una disminución en la proteinuria a <1 g/24 h y una mejora en una de las dos siguientes características extrarrenales: 1) aumento en la albúmina sérica a > 3,4 g/dl o 2) resolución del edema y/o discontinuación de los diuréticos en respuesta a la mejora en el edema. La progresión del síndrome nefrótico es un aumento en la proteinuria de <3 g/24 h y una incidencia de las dos siguientes características extrarrenales: 1) hipoalbuminemia (albúmina sérica < 3,4 g/dl) y 2) edema y/o uso de diuréticos para tratar el edema.

65 En otra realización adicional, la invención pertenece también a un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la proteína amiloide en un sujeto administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a una dosificación seleccionada basándose en el índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto, el nivel de proteinuria, y/o los niveles de albúmina sérica.

5 El término "aclaramiento de la creatinina" es una técnica reconocida y se refiere al índice al cual los riñones aclaran creatinina desde la sangre. La creatinina es una sustancia que se excreta fácilmente por el riñón en sujetos sanos. El aclaramiento de la creatinina compara generalmente el nivel de creatinina en la orina con el nivel de creatinina en sangre. El aclaramiento se mide a menudo como mililitros/minuto (ml/min).

10 De acuerdo con la presente invención, la dosificación que se va a administrar de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 se selecciona basándose en el índice de aclaramiento de la creatinina. De acuerdo con la invención, la dosificación del ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona para que sea de aproximadamente 1200 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de >80 ml/min. Para un índice de aclaramiento de la creatinina de entre aproximadamente 30 y 80 ml/min, la dosificación del ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona para que sea de aproximadamente de 800 mg dos veces al día. Para un índice de aclaramiento de la creatinina de entre aproximadamente 20 y 30 ml/min, la dosificación del ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se selecciona para que sea de aproximadamente de 400 mg dos veces al día. Además, la dosificación puede ajustarse también basándose en los índices de cambio del aclaramiento de la creatinina en el sujeto.

20 En una realización, se puede seleccionar la dosificación de tal manera que se obtengan los parámetros farmacocinéticos deseados y/o los parámetros biológicamente favorables tras la administración del compuesto de fórmula (I) al sujeto. En una realización, la dosificación se selecciona de tal manera que, una vez que se administra al sujeto, la  $ABC_{ss}$  del sujeto es aproximadamente de 7.000 a aproximadamente 26.000 ng.h/m y la concentración media en estado estacionario es aproximadamente de 500 a aproximadamente 1200 ng/ml. En otra realización, la dosificación se selecciona de tal manera que, una vez que se administra al sujeto, la  $C_{máx}$  en el sujeto es aproximadamente de 1.200 a aproximadamente 3.100 ng.h/ml y la  $ABC_{\infty}$  es aproximadamente de 5.000 a aproximadamente 43.000 ng.h/ml. En sujetos con función renal alterada, puede ser necesario ajustar las dosificaciones necesarias para conseguir una  $ABC_{ss}$ ,  $ABC_{\infty}$ ,  $C_{máx}$  concretas, y deba ajustarse la concentración media en estado estacionario.

25 30 En una realización adicional, la  $C_{máx}$ ,  $ABC_{0-tlast}$ , y/o la  $ABC_{\infty}$  pueden variar para un sujeto concreto en aproximadamente  $\pm 10\%$ , en aproximadamente  $\pm 20\%$ , en aproximadamente  $\pm 30\%$ , o en aproximadamente  $\pm 40\%$  en comparación con los valores que se muestran en la Tabla 1.

35 La expresión "enfermedad relacionada con la proteína amiloide" se refiere a una afección patológica caracterizada por la presencia de fibras amiloides. "Amiloide" es un término genérico que se refiere a un grupo de depósitos de proteína diversos pero específicos (intracelular o extracelular) que se observan en numerosas enfermedades diferentes. Aunque diferentes en su incidencia, todos los depósitos amiloides tienen propiedades morfológicas comunes, se tiñen con colorantes específicos (por ejemplo, rojo Congo), y tienen un aspecto birrefringente de color rojo-verdoso característico a la luz polarizada tras la tinción. Comparten también características ultraestructurales comunes y difracción de rayos X y espectros infrarrojos comunes.

40 La invención pertenece también, al menos en parte, a otro método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto. Este método incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), que se administra en una dosificación tal que se proporciona una exposición eficaz en un sujeto, por ejemplo, tal como se mide mediante, por ejemplo,  $ABC$ ,  $C_{máx}$ ,  $ABC_{ss}$ ,  $C_{ss}$ ,  $T_{máx}$ , etc.

45 El término "concentración plasmática diana" se refiere a un intervalo de concentraciones en el sujeto del compuesto de fórmula (I) que da como resultado el tratamiento del sujeto para la amiloidosis AA. En una realización, el sujeto mantiene una concentración en estado estacionario ( $C_{ss}$ ) de aproximadamente 500 a aproximadamente 1200 ng/ml. En otra realización, el sujeto mantiene una  $ABC_{ss}$  entre aproximadamente 7000 a aproximadamente 26.000 ng.h/ml. Por ejemplo, el sujeto puede mantener una concentración en estado estacionario de aproximadamente 600 a aproximadamente 700 ng/ml, o de aproximadamente 900 a aproximadamente 1100 ng/ml y/o una  $ABC_{ss}$  de aproximadamente 8000 a aproximadamente 9000 ng.h/ml, o de aproximadamente 11.000 mM a aproximadamente 13.000 ng.h/ml, o de aproximadamente 23.000 mM a aproximadamente 26.000 ng.h/ml, o de aproximadamente 15.500 mM a aproximadamente 16.500 ng.h/ml. En una realización adicional, la  $ABC_{ss}$  o la concentración en estado estacionario están en  $\pm 20\%$  de estos valores.

50 Además, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para estabilizar o mejorar la función renal y/o gastrointestinal en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

55 En una realización adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica. La formulación comprende un principio activo que es ácido 1,3-propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente 2900 a aproximadamente 9000

ng■h/ml  $\pm$  20 % y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente entre 450 a aproximadamente 2150 ng/ml  $\pm$  20 %. En una realizaci3n alternativa, cuando la formulaci3n se administra por v3a oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  de entre aproximadamente 2.900 a aproximadamente 9.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %. En otra realizaci3n alternativa, cuando la formulaci3n se administra por v3a oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente entre 450 a aproximadamente 2150 ng/ml  $\pm$  20 %.

En otra realizaci3n, la invenci3n pertenece tambi3n a una formulaci3n farmac3utica, que comprende un principio activo que es 3cido 1,3-propano disulf3nico o una de sus sales farmac3uticamente aceptables, y un veh3culo farmac3uticamente aceptable. En esta realizaci3n, cuando la formulaci3n se administra por v3a oral a un sujeto que tiene amiloidosis AA: en una dosis de 400 mg del principio activo a un sujeto que tiene un 3ndice de aclaramiento de la creatinina de menos de aproximadamente 30 ml/min, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-12.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-900 ng/ml  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg del principio activo a un sujeto que tiene un 3ndice de aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 ml/min, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-10.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 750-875 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1200 mg del principio activo a un sujeto que tiene un 3ndice de aclaramiento de la creatinina de m3s de aproximadamente 80 ml/min, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 5.000-6.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-925 ng/ml  $\pm$  20 %.

En otra realizaci3n, la presente invenci3n pertenece tambi3n a una formulaci3n farmac3utica, que comprende 800 mg de un principio activo, que es 3cido 1,3-propanodisulf3nico o una de sus sales farmac3uticamente aceptables, y un veh3culo farmac3uticamente aceptable. Adem3s, cuando esta formulaci3n se administra por v3a oral a un sujeto: cuando el sujeto est3 sano, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 4.000-6.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.200-1.300 ng  $\pm$  20 %; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal leve, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 12.000-14.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.500-3.500 ng  $\pm$  20 %; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal moderada, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-11.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.000-2.200 ng  $\pm$  20 %; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal grave, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 40.000-46.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.100-2.300 ng  $\pm$  20 %.

En otra realizaci3n adicional, la invenci3n pertenece a una formulaci3n farmac3utica, que comprende un principio activo que es 3cido 1,3-propano disulf3nico o una de sus sales farmac3uticamente aceptables, y un veh3culo farmac3uticamente aceptable. Adem3s, cuando la formulaci3n se administra por v3a oral a un sujeto que tiene amiloidosis AA durante veinticuatro meses: en una dosis de 400 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 25.000-26.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.000-2.300 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 20.000-22.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.600-2.000 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1200 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 8.000-10.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-1.000 ng  $\pm$  20 %.

En otra realizaci3n, la invenci3n pertenece tambi3n a una formulaci3n farmac3utica, que comprende un principio activo que es 3cido 1,3-propano disulf3nico o una de sus sales farmac3uticamente aceptables, y un veh3culo farmac3uticamente aceptable. Adem3s, en la que, cuando esta formulaci3n se administra por v3a oral a sujetos masculinos sanos durante siete d3as: en una dosis de 400 mg cuatro veces al d3a del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-11.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 900-1100 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg cuatro veces al d3a del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 19.000-21.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.600-1.800 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1600 mg tres veces al d3a del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 25.000-27.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 4.000-6.000 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1600 mg cuatro veces al d3a del principio activo, se consigue un perfil medio de concentraci3n en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 23.000-25.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 4.500-6.500 ng  $\pm$  20 %.

En otra realizaci3n adicional, la invenci3n pertenece tambi3n a un m3todo para estabilizar o mejorar la funci3n renal o retrasar la progresi3n de la enfermedad renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El m3todo incluye administrar por v3a oral una formulaci3n que comprende un 3cido 1,3-propanodisulf3nico o una de sus sales farmac3uticamente aceptables y uno o m3s veh3culos farmac3uticamente aceptables, en una cantidad determinada de acuerdo con el

índice de aclaramiento de la creatinina en el sujeto. Además, cuando la formulación se administra en una dosis de 400 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma de ácido 1,3-propanodisulfónico que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-12.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-900 ng/ml  $\pm$  20 %; o cuando la formulación se administra en una dosis de 800 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-10.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 750-875 ng  $\pm$  20 %; o cuando la formulación se administra en una dosis de 1200 mg, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 5.000-6.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-925 ng/ml  $\pm$  20 %.

En una realización adicional, la dosis es de 400 mg cuando el índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto es de menos de aproximadamente 30 ml/min, la dosis es de 800 mg cuando el índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto es de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 ml/min, y la dosis es de 1200 mg cuando el índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto es de menos de aproximadamente 80 ml/min. En otra realización adicional, el índice de aclaramiento de la creatinina del sujeto es aproximadamente de 60 a aproximadamente 90 ml/min y se administra una dosis de 1200 mg.

En otra realización, la invención pertenece a un método para tratar o prevenir la amiloidosis AA en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) solo o combinado con un segundo agente, de tal manera que se trata o previene la amiloidosis AA.

El término "junto con" se refiere a la administración simultánea de un compuesto de fórmula (I) y un segundo agente; la administración del compuesto de fórmula (I) antes de la administración del segundo agente; o la administración del segundo agente antes de la administración del compuesto de fórmula (I).

El término "segundo agente" incluye fármacos conocidos para tratar las enfermedades subyacentes, por ejemplo, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedad inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis juvenil crónica, espondilitis anquilosante, psoriasis, artropatía psoriática, síndrome de Reiter, artritis psoriásica, artritis con lupus eritematoso, periartitis nodosa, granulomatosis de Wegner, síndrome de Muckle-Wells, enfermedad de Still en adultos, Síndrome de Behçet, fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria del intestino, fiebres periódicas hereditarias, y enfermedad de Crohn, etc.), enfermedades asociadas con infecciones crónicas (por ejemplo, SIDA, VIH, hepatitis B, hepatitis C, etc.), enfermedades asociadas con infecciones microbianas (por ejemplo, lepra, tuberculosis, bronquiectasis, úlceras de decúbito, pielonefritis, osteomielitis, enfermedad de Whipple, acné conglobata, inmunodeficiencia variable común, tuberculosis pulmonar, infección(es) pulmonares, abscesos recurrentes, Enfermedad de Behçet, hipolagammaglobulinemia, fibrosis quística, etc.), o determinados neoplasmas malignos (por ejemplo, linfoma de Hodgkin, carcinoma renal, carcinomas de intestino, tracto pulmonar y urogenital, carcinoma de células basales, enfermedad de Castleman, síndrome de Schnitzler, hepatoma, enfermedad de Waldstrom, y leucemia de células pilosas). El término "segundo agente" incluye también agentes de rescate, agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, etc., y antibióticos. Los ejemplos de segundos agentes incluyen metotrexato, colchicina, anticuerpos dirigidos contra TNF y anticuerpos dirigidos contra interleuquina 1 o 6.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos ("AINE") incluyen ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, e indometacina. Otros agentes antiinflamatorios incluyen inhibidores de COX-2 (tales como Vioxx™ y Celebrex™), inhibidores de las citoquinas e inhibidores del complemento (tales como la talidomila descrita en el documento WO 95/04533 y dexamabiol), antagonistas de los receptores del leucotrieno y sus combinaciones. Los ejemplos incluyen derivados del ácido acético tales como sulindaco (Clinoril™, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey), indometacina (Indocin™, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey); etodolaco (Lodine™, Wyeth, Madison, Nueva Jersey), nabumetona (Relafen™, GlaxoSmithKline, Middlesex, Inglaterra), tolmetina de sodio (Tolectin™, McNeil Pharmaceuticals, Spring House, Pensilvania); derivados del ácido antranílico: meclofenamato de sodio (Meclomen™, Pfizer, Nueva York, Nueva York), ácido mefenámico (Ponstel™, Pfizer, Nueva York, Nueva York); derivados del ácido enólico (Feldene™, Pfizer, Nueva York, Nueva York), Mobic™ (meloxicam); derivados del ácido fenilacético: arthrotec (diclofenaco/misoprostol), Voltaren™ (diclofenaco); derivados de ácido propiónico: naproxeno de sodio (Anaprox™, Naprosyn™, Hoffmann-La Roche Inc. (Roche), Nutley, N.J.), flurbiprofeno (Ansaid™, Upjohn, ahora Pfizer, Nueva York, Nueva York), oxaprozina (Daypro™, G.D Searle, ahora Pfizer, Nueva York, Nueva York); ibuprofeno (Motrin™, Upjohn, ahora Pfizer, Nueva York, Nueva York), fenoprofeno de calcio (Nalfon™, Dista, Ranbaxy, Princeton, NJ), ketoprofeno (Oruvail™ u Orudis™, Wyeth, Madison, Nueva Jersey), ketorolac trometamina (Toradol™, Syntex Laboratories, Hoffmann-La Roche Inc. (Roche), Nutley, N.J.); derivado de ácido salicílico: diflunisal (Dolobid™, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey); e inhibidores selectivos de COX-2: Bextra™ (valdecoxib), Celebrex™ (celecoxib, Pfizer, Nueva York, Nueva York), y Vioxx™ (rofecoxib, Merck & Co., Inc., Rahway, Nueva Jersey), y ciclosporina (Maas BiolAB, Albuquerque, Nuevo México).

El lenguaje "agente quimioterapéutico" incluye agentes que inhiben el crecimiento de las células o tejidos proliferativos en el que el crecimiento de dichas células o tejido es indeseable o trata de otra manera al menos un síntoma resultante de dicho crecimiento. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: bleomicina, docetaxel (Taxotere), doxorubicina, edatrexato, etopósido, finasterida (Proscar), flutamida (Eulexin), gemcitabina (Gemzar), acetato de goserelina (Zoladex), granisetron (Kytril), irinotecan (Campto/Camptosar), ondansetron (Zofran), paclitaxel (Taxol),

pegaspargasa (Oncaspar), clorhidrato de pilocarpina (Salagen), porfímero de sodio (Photofrin), interleuquina-2 (Proleukin), rituximab (Rituxan), topotecan (Hycamtin), trastuzumab (Herceptin), tretinoína (RetinA), Triapina, vincristina, y tartrato de vinorelbina (Navelbine).

5 Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen fármacos alquilantes tales como mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina (HN<sub>2</sub>), ciclofosfamida, ifosfamida, Melfalan (L-sarcosina), Clorambucilo, etc.); etileniminas, metilmelaminas (por ejemplo, hexamelmelamina, tiotepa, etc.), alquil sulfonatos (por ejemplo, busulfán, etc.), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), estreptozocina (streptozocin), etc.), triacenos (por ejemplo, decarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazolcarboxamida)), alquiladores (por ejemplo, cis-diaminadichloroplatino II (CDDP)), etc.

15 Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen antimetabolitos tales como análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato (ametofterina)); análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo ('5-fluorouracilo; 5-FU); floxuridina (fluorurooxiuridina); FUdr; Citarabina (citosina arabinósido), etc.); análogos de purina (por ejemplo, Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP); Tioguanina (6-tioguanina; TG); y Pentostatina (2'-desoxicoformicina)), etc.

20 Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen también alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina (VLB) y vincristina); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecan, 9-amino-camptotecina CPT-11, etc.); antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), adriamicina, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina), mitomicina (mitomicina C), taxol, taxotere, etc.); enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); y modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón- $\alpha$ ; interleuquina 2, etc.). Otros agentes quimioterapéuticos incluyen cis-diaminadichloroplatino II (CDDP); carboplatino; antracendiona (por ejemplo, mitoxantrona); hidroxiaurea; procarbazona (N-metil hidrazina); y supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglucetimidina, etc.).

25 Otros agentes quimioterapéuticos incluyen adrenocorticoesteroides (por ejemplo, prednisona); progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, etc.); estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol; etinil estradiol, etc.); antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, etc.); andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona, etc.); antiandrógenos (por ejemplo, flutamida); y análogos de hormonas liberadoras de la gonadotropina (por ejemplo, leuprólido).

35 El término "agentes antibióticos" incluye antibióticos conocidos en la técnica para tratar infecciones microbianas. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero no se limitan a, amoxicilina, aminoglicósidos, análogos de aminoglicósidos, beta-lactama, beta-lactamasa, análogos de beta-lactamasa, clindamicina, cloranfenicol, cefalosporinas, análogos de cefalosporinas, ciprofloxacina, análogos de ciprofloxacina, eritromicina, fluoroquinolona, análogos de fluoroquinolona, macrólido, análogos de macrólidos, metronidazol, penicilina, análogos de penicilina, quinolona, análogos de quinolona, rifampina, estreptomina, sulfonamida, tetraciclina, análogos de tetraciclina, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, y vancomicina.

40 El término "medicación de rescate" se refiere a cualquier medicación comenzada durante el tratamiento que tiene el potencial de suprimir la enfermedad subyacente, pero que se introduce con la indicación primaria de mejorar las características de la amiloidosis AA progresiva. Dichas medicaciones pueden incluir, pero no se limitan a, colchicina, agentes citotóxicos, agentes anti-TNF.

45 Ejemplos de agentes anti-TNF incluyen agentes que inhiben TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF $\alpha$ . Los ejemplos de agentes anti-TNF incluyen etanercept (Enbrel<sup>TM</sup>, Amgen), infliximab (Remicade<sup>TM</sup>, Johnson and Johnson, véase, por ejemplo, documento U.S. 6.790.444), anticuerpo monoclonal humano dirigido contra TNF (D2E7/HUMIRA<sup>TM</sup>, Abbott Laboratories), CDP 571 (Celltech), y CDP 870 (Celltech).

50 Los ejemplos de otros segundos agentes incluyen inmunosupresores, corticoesteroides (que incluyen corticoesteroides administrados sistémicamente), sulfasalazina, bloqueantes o antagonistas del sistema renina-angiotensina, diuréticos (por ejemplo, furosemida), bloqueadores de los canales de calcio, agentes beta bloqueantes, productos antirreumáticos, Inhibidores de las enzimas convertidoras de la angiotensina (ACEi), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARB), ácido acetilsalicílico, amoxicilina, calcio, carbonato de calcio, clorambucilo, colchicina, ciclofosfamida, diclofenaco, enalapril, ácido fólico, metotrexato, metilprednisolona, omeprazol, paracetamol, prednisolona, y prednisona.

60 En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un segundo agente de tal manera que se trate dicha enfermedad inflamatoria en el sujeto. En una realización adicional, el segundo agente terapéutico es un agente antiinflamatorio.

El término "enfermedad inflamatoria" incluye enfermedades o trastornos que están asociados con la inflamación y se pueden tratar utilizando los compuestos de fórmula (I).

65 La enfermedad inflamatoria puede incluir las enfermedades que se asocian con, una causa, están producidas por, son resultado de, o está de otra manera relacionada con la amiloidosis, por ejemplo, amiloidosis AA. Los ejemplos de

5 dichas enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a enfermedad inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis juvenil crónica, espondilitis anquilosante, psoriasis, artropatía psoriática, síndrome de Reiter, enfermedad de Still en adultos, síndrome de Behcet, fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria del intestino, fiebres periódicas hereditarias, artritis psoriásica, artritis con lupus eritematoso, periartrosis nodosa, granulomatosis de Wegner, síndrome de Muckle-Wells y enfermedad de Crohn.

10 En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio de la amiloidosis AA y el segundo agente se administra en una cantidad eficaz para tratar el trastorno subyacente, por ejemplo, un trastorno inflamatorio subyacente.

15 En otra realización más, la invención incluye también un método para tratar la artritis reumatoide en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un segundo agente de tal manera que se trate en el sujeto. En una realización adicional, el segundo agente terapéutico es un agente antiinflamatorio. En una realización adicional, el segundo agente es infliximab, que se puede administrar, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en el documento US. 6.790.444.

20 En una realización adicional, el segundo agente es un agente que es conocido para tratar las enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad inflamatoria crónica, artritis reumatoide, artritis juvenil crónica, espondilitis anquilosante, psoriasis, artropatía psoriática, síndrome de Reiter, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Still en adultos, síndrome de Behcet, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis psoriásica, artritis con lupus eritematoso, periartrosis nodosa, granulomatosis de Wegner, síndrome de Muckle-Wells, fiebres periódicas hereditarias, enfermedad de Crohn. Los ejemplos de agentes que se pueden administrar al sujeto incluyen, por ejemplo, agentes anti-TNF, metotrexato, agentes antiinflamatorios, y combinaciones de los mismos.

25 En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio de la amiloidosis AA y el segundo agente se administra en una cantidad eficaz para tratar la artritis reumatoide.

30 En una realización adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para tratar una neoplasia maligna en un sujeto. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un segundo agente de tal manera que se trate la neoplasia maligna en el sujeto.

35 El término "neoplasia maligna" incluye neoplasias que se pueden tratar utilizando los compuestos de fórmula (I). Las neoplasias malignas pueden incluir neoplasias que se asocian con, están producidas por, una causa, son resultado de, o está de otra manera relacionada con la amiloidosis, por ejemplo, amiloidosis AA. Los ejemplos de dichas neoplasias malignas incluyen, pero no se limitan a, linfoma de Hodgkin, carcinoma renal, carcinoma de intestino, carcinoma de pulmón, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma de células basales, hepatoma, enfermedad de Castleman, síndrome de Schnitzler, enfermedad de Waldestrom, o leucemia de células pilosas.

40 Los ejemplos de segundos agentes que pueden ser útiles para el tratamiento de neoplasias malignas incluyen los conocidos para tratar el linfoma de Hodgkin, carcinoma renal, carcinoma de intestino, carcinoma de pulmón, carcinoma de tracto urogenital, carcinoma de células basales, o leucemia de células pilosas. Los ejemplos adicionales de segundos agentes que se pueden utilizar incluyen agentes quimioterapéuticos o citotóxicos.

45 En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio de la amiloidosis AA y el segundo agente se administra en una cantidad eficaz para tratar la neoplasia maligna.

50 En otra realización más, la invención pertenece a los métodos para tratar infecciones crónicas. Los métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un segundo agente de tal manera que se trate la infección crónica.

55 El término "infecciones crónicas" incluye infecciones víricas crónicas, bacterianas, fúngicas, y microbianas que se pueden tratar utilizando los compuestos de fórmula (I). Las infecciones pueden incluir infecciones que se asocian con, una causa, están producidas por, son resultado de, o está de otra manera relacionada con la amiloidosis, por ejemplo, amiloidosis AA. Las infecciones microbianas pueden ser locales o sistémicas. Los ejemplos de dichos neoplasmas malignos incluyen, pero no se limitan a, acné conglobata, inmunodeficiencia variable común, hipolagammaglobulinemia, fibrosis quística, lepra, tuberculosis, bronquiectasis, úlceras de decúbito, pielonefritis, osteomielitis, tuberculosis pulmonar, infección(es) pulmonares, abscesos recurrentes, enfermedad de Behcet, y enfermedad de Whipple. Otras infecciones crónicas incluyen SIDA, VIH, hepatitis B, y hepatitis C.

60 Los ejemplos de segundos agentes que pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones incluyen agentes que son conocidos para tratar el SIDA, VIH, hepatitis B, hepatitis C, lepra, tuberculosis, bronquiectasis, úlceras de decúbito, pielonefritis, osteomielitis, acné conglobata, inmunodeficiencia variable común, hipolagammaglobulinemia, fibrosis quística, tuberculosis pulmonar, infección(es) pulmonares, abscesos recurrentes, enfermedad de Behcet, o la enfermedad de Whipple. Los ejemplos de agentes que se pueden administrar al sujeto incluyen, por ejemplo, agentes

antiinflamatorios y agentes antibióticos.

En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio de la amiloidosis AA y el segundo agente se administra en una cantidad eficaz para tratar la infección crónica.

En otra realización más, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para aumentar la biodisponibilidad oral de un compuesto en un sujeto, administrando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en una composición farmacéutica sin alimento de tal manera que aumenta la biodisponibilidad oral del compuesto en el sujeto.

El término "biodisponibilidad oral" se refiere a la cantidad de fármaco que alcanza el torrente sanguíneo tras la administración oral. El término "biodisponibilidad oral aumentada" se refiere a un aumento en la biodisponibilidad de aproximadamente 5 % o más, aproximadamente 10 % o más, aproximadamente 15 % o más, aproximadamente 20 % o más, aproximadamente 25 % o más, aproximadamente 30 % o más, aproximadamente 35 % o más, aproximadamente 40 % o más, aproximadamente 50 % o más, aproximadamente 55 % o más, aproximadamente 60 % o más, aproximadamente 65 % o más, aproximadamente 70 % o más, aproximadamente 75 % o más, aproximadamente 80 % o más, aproximadamente 85 % o más, aproximadamente 90 % o más, aproximadamente 95 % o más, o aproximadamente 100 % o más.

En una realización adicional, la administración del compuesto de fórmula (I) sin alimento da como resultado un aumento en la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la extensión de la absorción (ABC) del compuesto en comparación con la administración con alimento. El aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  y/o la ABC puede ser aproximadamente del 5 % o más, aproximadamente 10 % o más, aproximadamente 15 % o más, aproximadamente 20 % o más, aproximadamente 25 % o más, aproximadamente 30 % o más, aproximadamente 35 % o más, aproximadamente 40 % o más, aproximadamente 50 % o más, aproximadamente 55 % o más, aproximadamente 60 % o más, aproximadamente 65 % o más, aproximadamente 70 % o más, aproximadamente 75 % o más, aproximadamente 80 % o más, aproximadamente 85 % o más, aproximadamente 90 % o más, aproximadamente 95 % o más, o aproximadamente 100 % o más en comparación con la administración del compuesto con alimento. En una realización adicional, el sujeto es informado (por ejemplo, mediante instrucciones de un médico o farmacéutico, o mediante una etiqueta o prospecto que acompaña al compuesto de fórmula (I)) de que la administración da como resultado un aumento en la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la extensión de la absorción (ABC) del compuesto en comparación con la administración con alimento.

El término "sin alimento" se refiere a la administración de una medicación o composición que comprende un compuesto de fórmula (I) en un estómago sustancialmente vacío. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la administración sin alimento incluye la administración durante más de 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, 150 minutos, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas u 8 horas después del consumo más reciente de alimento. En otras realizaciones, la administración sin alimento incluye la administración durante al menos 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, 150 minutos, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas u 8 horas antes del consumo más reciente de alimento. En una realización, el término "sin alimento" es la administración del compuesto de fórmula (I) al menos una hora antes de una comida o al menos dos horas después de una comida. En esta realización, el término "aproximadamente" incluye valores  $\pm$  10-20 % del periodo indicado.

En otra realización, la invención pertenece a un método para reducir el índice de progresión de la nefropatía en un sujeto que lo necesita, tal como se mide mediante, por ejemplo, la incidencia de una duplicación de la creatinina en suero, superior a o igual a una disminución del 50 % en el aclaramiento de la creatinina, diálisis/enfermedad renal en la etapa final, y/o todas las causas de mortalidad. Puede, por ejemplo, tener amiloidosis AA, artritis reumatoide, inflamación crónica, infección crónica, fiebre hereditaria, etc.

En otra realización, la invención pertenece a un método para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad renal en la etapa final (ESRD) y/o diálisis en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), de tal manera que se retrase o prevenga la progresión a ESRD y/o la diálisis.

En una realización adicional, la progresión a ESRD y/o diálisis se retrasa en 1 mes o más, 2 meses o más, 3 meses o más, 4 meses o más, 5 meses o más, 6 meses o más, 7 meses o más, 8 meses o más, 9 meses o más, 10 meses o más, o 12 meses o más. En otra realización adicional, la diálisis y/o la ESRD se retrasa seis meses en comparación con un sujeto estándar con un trastorno que no se ha tratado con el compuesto de fórmula (I).

En otra realización, el riesgo de progresión a ESRD se reduce en aproximadamente 0-78 %. En otra realización, el riesgo disminuye en aproximadamente un 5 %, en aproximadamente un 10 %, en aproximadamente un 15 %, en aproximadamente un 20 %, en aproximadamente un 25 %, en aproximadamente un 30 %, en aproximadamente un 35 %, en aproximadamente un 40 %, en aproximadamente un 45 %, en aproximadamente un 50 %, en aproximadamente un 55 %, en aproximadamente un 60 %, en aproximadamente un 65 %, en aproximadamente un 70 %, en aproximadamente un 75 %, o en aproximadamente un 78 %. En esta realización, el término "aproximadamente"



La expresión "tasa de cambio del aclaramiento de la creatinina" se refiere a la velocidad de cambio en el aclaramiento de la creatinina normalizada para un área de la superficie corporal del sujeto en el tiempo. Por ejemplo, se puede medir el aclaramiento de la creatinina en el sujeto a través de, por ejemplo, una recogida de orina a las 24 h en puntos temporales designados. Este aclaramiento de la creatinina se normaliza para el área de la superficie corporal y se pueden calcular por mínimos cuadrados la estimación de la pendiente para el sujeto utilizando las medidas del aclaramiento de la creatinina disponibles para este sujeto. En general, la pendiente del aclaramiento de la creatinina se expresa como tasa de cambio anual. Se puede aplicar una transformación adecuada (es decir, la transformación logarítmica), si es necesario, antes de calcular la pendiente.

En una realización adicional, la tasa de cambio del aclaramiento de la proteína en un sujeto mejora en aproximadamente 1 ml/min/año o más; aproximadamente 2 ml/min/año o más; aproximadamente 3 ml/min/año o más; aproximadamente 4 ml/min/año o más; aproximadamente 5 ml/min/año o más; aproximadamente 6 ml/min/año o más; aproximadamente 7 ml/min/año o más; aproximadamente 8 ml/min/año o más; aproximadamente 9 ml/min/año o más; o aproximadamente 10 ml/min/año o más. En una realización adicional, la disminución en el índice de aclaramiento de la creatinina está disminuida en aproximadamente 2 a aproximadamente 5 ml/min/año.

En una realización adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para estabilizar o reducir la proteinuria en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), de tal manera que se estabiliza o reduce la proteinuria en el sujeto. En una realización, la proteinuria se reduce en aproximadamente 0,5 g/24 horas o más; aproximadamente 1 g/24 horas; aproximadamente 1,5 g/24 horas; o en aproximadamente 2 g/24 horas. En una realización, la proteinuria se estabiliza por debajo o igual a 1 g/24 horas.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para estabilizar la función renal o retrasar la progresión de la enfermedad renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), de tal manera que se estabiliza la función renal del sujeto o se retrasa la progresión de la enfermedad renal.

En una realización adicional, la progresión de la enfermedad renal se retrasa en 1 mes o más, 2 meses o más, 3 meses o más, 4 meses o más, 5 meses o más, 6 meses o más, 7 meses o más, 8 meses o más, 9 meses o más, 10 meses o más, o 12 meses o más.

En otra realización más, la invención pertenece a un método para tratar la insuficiencia renal en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), de tal manera que se trata la insuficiencia renal.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para prevenir o retrasar la progresión al síndrome nefrótico en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se previene o retrasa la progresión al síndrome nefrótico.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para tratar el síndrome nefrótico en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que mejoran los parámetros asociados con el síndrome nefrótico o remite el síndrome nefrótico.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para sostener la remisión del síndrome nefrótico en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que la remisión del síndrome nefrótico se mantiene durante un periodo de, por ejemplo, aproximadamente 4, 6, 8, 10 o 12 meses. En una realización particular, la remisión del síndrome nefrótico se mantiene en un paciente en un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 meses.

En otra realización, la invención se refiere, al menos en parte, a un método para estabilizar o aumentar el GFR en un sujeto que tiene amiloidosis AA. El método incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, una sal disódica, de tal manera que se estabiliza o aumenta el GFR.

Los términos "índice de filtración glomerular" y "GFR" se usan de manera indistinta en el presente documento y son un indicador de la función renal. Una medida del GFR del sujeto, por ejemplo, es el índice de aclaramiento de la creatinina. Se puede evaluar la función renal y/o el GFR utilizando numerosos criterios, tales como, por ejemplo: los niveles de creatinina en suero, los niveles de creatinina urinaria, los niveles de albúmina urinaria, los niveles de

microproteínas urinarias (por ejemplo, proteína de unión a retinol, N-acetil-β-D-glucosaminidasa, microalbúmina, etc.), aclaramiento de inulina en plasma, aclaramiento de la creatinina, proteinuria, etc.

Además, un sujeto puede tener una insuficiencia leve, moderada o grave. Por ejemplo, un sujeto sano tiene normalmente un GFR de más de aproximadamente 100 ml/min. Un sujeto con insuficiencia renal "leve" puede, por ejemplo, tener un GFR de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 ml/min o un GFR de menos de 100, o un índice de aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 ml/min. Un sujeto con insuficiencia renal "leve" puede, por ejemplo, tener un GFR de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 ml/min, o un índice de aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 ml/min. Un sujeto con insuficiencia renal "grave" puede, por ejemplo, tener un GFR de menos de aproximadamente 30 ml/min, o un índice de aclaramiento de la creatinina de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 ml/min. Los sujetos se pueden clasificar también como leves, moderados o graves tal como se describe en los ejemplos en el presente documento, o utilizando los criterios conocidos en la materia (véase, por ejemplo, McCullough, P.A., Rev. Cardiovasc. Med. 2003;4(supl. 1): documento S2-S6; directrices K/DOQI en [www.kidney.org/](http://www.kidney.org/) profesionales).

En otras realizaciones, un sujeto puede tener un índice de aclaramiento de la creatinina, antes del tratamiento (por ejemplo, a un valor inicial) de aproximadamente 50 a aproximadamente 120 ml/min, aproximadamente 60 a aproximadamente 100 ml/min, aproximadamente 70 a aproximadamente 110 ml/min, o aproximadamente 70 a aproximadamente 100 ml/min.

En una realización adicional, el sujeto es nefrótico. En otra realización adicional, el sujeto es no nefrótico. El sujeto puede padecer de una enfermedad tal como, por ejemplo, un trastorno inflamatorio, un neoplasma maligno, o una infección crónica.

#### 25 **B. Compuestos de fórmula (I).**

En una realización, la solicitud pertenece a compuestos de fórmula (I):



en la que Y es SO<sub>3</sub>X u OSO<sub>3</sub>X seleccionado independientemente para cada caso; X es un grupo catiónico seleccionado independientemente para cada caso; n es 1, 2, 3 o 4; m es 1 o 2, con la condición de que cuando m es 2, un hidrógeno del grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- está ausente.

35 El término "grupo catiónico" incluye grupos con una carga positiva y átomos de hidrógeno. Los ejemplos de cationes incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de SO<sub>3</sub><sup>-</sup> u OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Los ejemplos de los grupos catiónicos incluyen los iones de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares. En una realización adicional, los grupos catiónicos son H<sup>+</sup> o Na<sup>+</sup>.

40 Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen los compuestos siguientes y sus sales farmacéuticamente aceptables

ácido 1,2-etanodisulfónico	HO <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H
1,2-Etanodisulfonato de sodio	NaO <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na
Ácido 1,3-propanodisulfónico	HO <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H
1,3-propanodisulfonato de sodio (ácido 1,3-propanodisulfónico, sal disódica)	NaO <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na
1,2-Etanodiol bis(hidrogenosulfato)	HO <sub>3</sub> SOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>3</sub> H
1,2-Etanodiol disulfato, sal disódica	NaO <sub>3</sub> SOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>3</sub> Na
1,3-Propanodiol bis(hidrogenosulfato)	HO <sub>3</sub> SOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>3</sub> H
1,3-Propanodiol disulfato, sal disódica	NaO <sub>3</sub> SOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OSO <sub>3</sub> Na
Ácido 2-Sulfometil-1,4-butanodisulfónico	HO <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H) <sub>2</sub>
Ácido 2-Sulfometilbutano-1,4-disulfónico sal trisódica	NaO <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na) <sub>2</sub>

45 En una realización, el compuesto o agente anti-amiloidogénico no es la sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico o ácido 1,3-propanodisulfónico. En otra realización, el compuesto o agente anti-amiloidogénico no es la sal disódica del ácido 1,3-propano- disulfónico.

El término "compuesto" incluye entidades químicas. Los compuestos pueden estar en fase sólida, líquida o gaseosa. El término compuesto incluye los compuestos de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) se identifican en el presente documento mediante su estructura química y/o su nombre químico. Cuando un compuesto se denomina mediante una estructura química y un nombre químico, y la estructura clínica y el nombre clínico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de fórmula (I) pueden contener un centro quiral y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros. Los compuestos, como se define en el presente documento, pueden purificarse a partir de fuentes naturales, adquirirse de fuentes comerciales o sintetizarse químicamente utilizando las técnicas reconocidas de la materia.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en formas hidratadas y anhidras. Se incluyen como compuestos de fórmula (I) los hidratos del compuesto de fórmula (I). En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) es un monohidrato. En una realización, el compuesto de fórmula (I) comprende aproximadamente un 10 % o menos, aproximadamente 9 % o menos, aproximadamente 8 % o menos, aproximadamente 7 % o menos, aproximadamente 6 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 4 % o menos, aproximadamente 3 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, aproximadamente 1 % o menos, aproximadamente 0,5 % o menos, aproximadamente 0,1 % o menos en peso de agua. En otra realización, los compuestos de fórmula (I) comprenden, aproximadamente 0,1 % o más, aproximadamente 0,5 % o más, aproximadamente 1 % o más, aproximadamente 2 % o más, aproximadamente 3 % o más, aproximadamente 4 % o más, aproximadamente 5 % o más, o aproximadamente 6 % o más en peso de agua.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden abarcar también más de una forma polimórfica, estados hidratados, etc. Por ejemplo, una forma, Forma I, se puede preparar mediante recristalización directa de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ácido 1,3-propanodisulfónico, sal disódica. El compuesto se precipita a través de una solución con 16:1 de etanol:agua (v/v). El producto recristalizado se recubre como un polvo fino blanco que a continuación se seca a 65 °C durante 16 horas a 4 mm de Hg (533 Pa). La forma no hidratada resultante tiene un contenido de humedad del 0,2 % y una densidad aparente de 0,64 g/ml. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 0,2 %.

Además, otra forma, la Forma II, puede prepararse mediante recristalización directa de un ácido 1,3-propanodisulfónico comercialmente disponible, la sal disódica de una manera similar a la Forma I. El compuesto se precipita a partir de una solución 8:1 de etanol:agua (v/v). El producto recristalizado se recubre como un sólido blanco que a continuación se seca a 20-25 °C durante 16 horas a 4 mm de Hg. La forma monohidratada resultante tiene un contenido de humedad de aproximadamente un 7 % p/p y una densidad aparente de 0,46 g/ml. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 7 %.

La Forma I puede prepararse también a partir del polimorfo de la Forma II mediante un calentamiento prolongado a presiones reducidas. En primer lugar, el polimorfo de la Forma II (contenido de agua del 6,8 %) se seca a 65 °C durante 16 horas a vacío a 4 mm de Hg. Este secado de agua reduce el contenido de agua del polimorfo anteriormente hidratado al 2,3 %. Después de otras 24 horas a 65 °C, el contenido de humedad del polimorfo anteriormente monohidratado se reduce al 1 %. El compuesto se convierte completamente en el polimorfo de la Forma I tras 48 horas más de secado a 77 °C.

Los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de fórmula (I).

Estas sales pueden igualmente prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los agentes, o haciendo reaccionar por separado el agente purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Las sales "farmacéuticamente aceptables" incluyen también, por ejemplo, los derivados de agentes modificados preparando sus sales básicas, como se describe además a continuación y en otra parte en la presente solicitud. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tal como sulfonatos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y ácido nítrico; así como las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, mesilato, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, e isetiónico. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del agente precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos.

Se incluyen todos los ácidos, sales, base, y otras formas iónicas y no iónicas de los compuestos descritos. Por ejemplo, si se muestra un compuesto como un ácido en el presente documento, se incluyen también las formas salinas del compuesto. Del mismo modo, si se muestra un compuesto como una sal, se incluyen también las formas ácidas y/o básicas.

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) no es la sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico o del ácido 1,3-propanodisulfónico.

**C. Formulaciones** que comprenden un compuesto de fórmula (I)

5

En otra realización, la invención pertenece a una formulación farmacéutica para tratar la amiloidosis AA, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en una formulación de tal manera que la formulación tiene al menos una propiedad biológica favorable (FBP) tras la administración a un sujeto.

10 El término "formulación farmacéutica" incluye composiciones farmacéuticas como se describe a continuación. En una realización adicional, las formulaciones farmacéuticas se diseñan para tener propiedades biológicas favorables que aumentan la capacidad de los compuestos de fórmula (I) de tratar la amiloidosis AA y/o las enfermedades relacionadas con la proteína amiloide. Se descubrieron las propiedades biológicas favorables de la formulación administrando los compuestos de fórmula (I) a sujetos durante los ensayos clínicos.

15

El término "propiedad biológica favorable" incluye propiedades biológicas diferentes de la capacidad del compuesto de fórmula (I) de inhibir la amiloidosis AA y/o de tratar una enfermedad relacionada con la proteína amiloide, que potencia la capacidad del compuesto de fórmula (I) para llevar a cabo su función prevista, por ejemplo, tratar la amiloidosis AA y/o una enfermedad relacionada con la proteína amiloide. En una realización, las propiedades biológicas favorables pueden tener un perfil farmacocinético. Los ejemplos de dichos parámetros que se pueden usar, incluyen, pero no se limitan a  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{ss}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{0-t}$ ,  $ABC_{\infty}$ , y  $T_{1/2}$ . Estos parámetros ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{0-t}$ ,  $AUC_{\infty}$ , y  $T_{1/2}$ ) pueden derivarse, por ejemplo, mediante el análisis no compartimental utilizando WinNonlin® (Pharsight Corporation, Mountain View, CA) o SAS® para Windows® (SAS Institute Inc., Cary, NC). En una realización adicional, la propiedad biológica favorable es una concentración plasmática diana o una exposición sistémica diana.

20

25

El término " $C_{m\acute{a}x}$ " se refiere a la concentración plasmática máxima observada del compuesto de fórmula (I) en un sujeto concreto.

30

El término " $C_{ss}$ " se refiere a una concentración plasmática en estado estacionario del compuesto de fórmula (I) en un sujeto concreto.

El término " $T_{m\acute{a}x}$ " se refiere al tiempo de incidencia de la  $C_{m\acute{a}x}$ .

35

El término " $ABC_{0-t}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde el momento cero al momento del último muestreo en el que las concentraciones están en o por encima del límite de cuantificación, calculada mediante la regla del trapecioide lineal.

40

El término " $ABC_{\infty}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde el tiempo cero hasta infinito, calculado a partir de  $ABC_{0-t} + (C_{last}/X_z)$ , en el que  $C_{last}$  es la última concentración cuantificable observada y  $X_z$  es la constante aparente de la velocidad terminal.

El término " $T_{1/2}$ " se refiere a la semivida terminal aparente, calculada a partir del  $\ln 2X_z$ .

45

La invención incluye también formulaciones y composiciones que combinan dos o más propiedades biológicas favorables, tales como los parámetros farmacocinéticos o sus combinaciones. Los ejemplos de estos parámetros farmacocinéticos incluyen  $ABC_{0-t}$ ,  $ABC_{\infty}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y/o  $T_{m\acute{a}x}$ . Por ejemplo, se pueden seleccionar las formulaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) de tal manera que cuando se administran a un sujeto sano (o uno sin insuficiencia renal), la formulación deseada proporciona al sujeto uno o más de los parámetros farmacocinéticos deseados. Como alternativa, se pueden seleccionar las formulaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) de tal manera que cuando se administran a un sujeto con función renal aumentada y/o a sujetos con amiloidosis AA o en riesgo de amiloidosis AA, la formulación deseada proporciona al sujeto uno o más de los parámetros farmacocinéticos deseados.

50

55

En una realización adicional, la formulación no es como se describe en el Ejemplo 7. En otra realización adicional, al menos un ingrediente no es un ingrediente descrito en el Ejemplo 7.

60

En otra realización adicional, la formulación tiene un diluyente que no es lactosa monohidratada. Los ejemplos de diluyentes que no son lactosa monohidratada incluyen, por ejemplo, azúcares (por ejemplo, glucosa, sacarosa, fructosa, etc.), almidones (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, etc.), celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa, etc.), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, y mezclas de los mismos. En otra realización adicional, la higroscopicidad del diluyente y/o del lubricante se selecciona de tal manera que las cápsulas resultantes sean aceptables bajo la normativa de la FDA.

En otra realización adicional, la formulación tiene un lubricante que no es estearato de magnesio. Los ejemplos de diluyentes que no son estearato de magnesio incluyen, por ejemplo, polvo de ácido anterior, talco, estearato de calcio, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

- 5 En otra realización, la formulación comprende menos de aproximadamente un 0,5 % (p/p) de cualquier impureza individual conocida, menos de aproximadamente un 1,5 % (p/p) de sulfatos totales, menos de aproximadamente un 0,1 % (p/p) de impurezas desconocidas totales, y menos de aproximadamente un 5,0 % (p/p) impurezas totales.

10 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es conforme al espectro IR patrón de referencia (Infrarrojo) y/o la Cl (cromatografía de iones) de la sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico o del ácido 1,3-propanodisulfónico. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) comprende menos de aproximadamente un 1,0 % p/p de agua. En otra realización más, el compuesto de fórmula (I) tiene menos de aproximadamente 20 ppm de metales pesados y/o menos de aproximadamente 0,5 % p/p de disolventes residuales.

15 En otra realización, la invención pertenece a una formulación biológicamente favorable para tratar la amiloidosis AA, que comprende un agente antiamiloidogénico en la formulación de tal manera que la formulación que contiene el agente anti-amiloidogénico es equivalente a la formulación normalizada predeterminada que tiene al menos una propiedad biológica favorable tras la administración a un sujeto de tal manera que es una formulación biológicamente favorable.

20 El término "formulación biológicamente favorable" se refiere a una formulación farmacéutica con al menos una propiedad biológica favorable. En una realización adicional, la formulación tiene dos o más, tres o más, o cuatro o más propiedades biológicamente favorables. En una realización, la formulación biológicamente favorable se formula de tal manera que se alcanza la concentración objetivo en plasma del compuesto de fórmula (I) en el sujeto 30 minutos o menos, una hora o menos, dos horas o menos, o cinco horas o menos tras la administración del compuesto a un sujeto.

25 En una realización, la formulación biológicamente favorable se selecciona basándose en el índice de aclaramiento de la creatinina para conseguir una  $ABC_{ss}$  y/o  $C_{ss}$  concretas.

30 Por ejemplo, la propiedad biológica favorable puede ser una  $ABC_{ss}$  de aproximadamente 5000 ng.h/ml o más, aproximadamente 6000 ng.h/ml o más; aproximadamente 6500 ng.h/ml o más; aproximadamente 7000 ng.h/ml o más; aproximadamente 8000 ng.h/ml o más; aproximadamente 9000 ng.h/ml o más; aproximadamente 10.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 11.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 12.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 13.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 14.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 15.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 16.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 17.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 18.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 19.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 20.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 21.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 22.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 23.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 24.000 ng.h/ml o más; o aproximadamente 25.000 ng.h/ml o más. En otra realización, la propiedad biológica favorable es una  $ABC_{ss}$  de aproximadamente 7000 ng.h/ml; aproximadamente 8000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 9000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 10.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 11.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 12.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 13.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 14.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 15.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 16.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 17.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 18.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 19.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 20.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 21.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 22.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 23.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 24.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 25.000 ng.h/ml o menos, o aproximadamente 26.000 ng.h/ml o menos.

35 La propiedad biológicamente favorable puede ser una concentración en estado estacionario deseable ( $C_{ss}$ ). Por ejemplo, la propiedad biológica deseable puede ser una  $C_{ss}$  de aproximadamente 500 ng/ml o más, aproximadamente 600 ng/ml o más; aproximadamente 700 ng/ml o más; aproximadamente 800 ng/ml o más; aproximadamente 900 ng/ml o más; aproximadamente 950 ng/ml o más; aproximadamente 1000 ng/ml o más; aproximadamente 1100 ng/ml o más; o aproximadamente 1200 ng/ml. Además, la propiedad biológicamente favorable puede ser una  $C_{ss}$  de aproximadamente 1200 ng/ml o menos, aproximadamente 1100 ng/ml o menos; aproximadamente 1000 ng/ml o menos; aproximadamente 900 ng/ml o menos; aproximadamente 800 ng/ml o menos; aproximadamente 700 ng/ml o menos; aproximadamente 600 ng/ml o menos; o menos de aproximadamente 500 ng/ml.

40 En otra realización, la propiedad biológica deseable puede ser una  $C_{m\acute{a}x}$  (tras una única administración oral del compuesto) de aproximadamente 250 a aproximadamente 2000 ng/ml. En una realización adicional, la  $C_{m\acute{a}x}$  es aproximadamente de 250 ng/ml o más; aproximadamente 300 ng/ml o más; aproximadamente 350 ng/ml o más; aproximadamente 400 ng/ml o más; aproximadamente 500 ng/ml o más; aproximadamente 600 ng/ml o más; aproximadamente 700 ng/ml o más; aproximadamente 800 ng/ml o más; aproximadamente 900 ng/ml o más; aproximadamente 1000 ng/ml o más; aproximadamente 1100 ng/ml o más; aproximadamente 1200 ng/ml o más; aproximadamente 1300 ng/ml o más; aproximadamente 1400 ng/ml o más; aproximadamente 1500 ng/ml o más; aproximadamente 1600 ng/ml o más; aproximadamente 1700 ng/ml o más; aproximadamente 1800 ng/ml o más; aproximadamente 1900 ng/ml o más; o aproximadamente 2000 ng/ml o más. El término "aproximadamente" en esta

realización, incluye valores de  $\pm 50$  ng/ml del intervalo indicado.

En una realización adicional, la  $C_{m\acute{a}x}$  tras la administración de una única dosis oral es de aproximadamente 850 ng/ml; aproximadamente 1700 ng/ml o menos; aproximadamente 1600 ng/ml o menos; aproximadamente 1500 ng/ml o menos; aproximadamente 1400 ng/ml o menos; aproximadamente 1300 ng/ml o menos; aproximadamente 1200 ng/ml o menos; aproximadamente 1000 ng/ml o menos; aproximadamente 900 ng/ml o menos; aproximadamente 800 ng/ml o menos; aproximadamente 700 o menos; aproximadamente 700 ng/ml o menos; aproximadamente 500 ng/ml o menos; aproximadamente 400 ng/ml o menos; o aproximadamente 300 ng/ml/ml o menos. En otra realización, la  $C_{m\acute{a}x}$  es al menos de 200 ng/ml tras la administración de una única dosis oral del compuesto. El término "aproximadamente" en esta realización, incluye valores de  $\pm 50$  ng/ml del intervalo indicado.

En otra realización, la propiedad biológica favorable puede ser una  $C_{m\acute{a}x}$  (tras múltiples administraciones orales del compuesto) de aproximadamente 400 a aproximadamente 3800 ng/ml. En una realización adicional, la  $C_{m\acute{a}x}$  es aproximadamente de 400 ng o más; aproximadamente 500 ng/ml o más; aproximadamente 600 ng/ml o más; aproximadamente 700 ng/ml o más; aproximadamente 800 ng/ml o más; aproximadamente 900 ng/ml o más; aproximadamente 1000 ng/ml o más; aproximadamente 1100 ng/ml o más; aproximadamente 1200 ng/ml o más; aproximadamente 1300 ng/ml o más; aproximadamente 1400 ng/ml o más; aproximadamente 1500 ng/ml o más; aproximadamente 1600 ng/ml o más; aproximadamente 1700 ng/ml o más; aproximadamente 1800 ng/ml o más; aproximadamente 1900 ng/ml o más; aproximadamente 2000 ng/ml o más; aproximadamente 2100 ng/ml o más; aproximadamente 2200 o más; aproximadamente 2300 ng/ml o más; aproximadamente 2400 ng/ml o más; aproximadamente 2500 ng/ml o más; aproximadamente 2600 ng/ml o más; aproximadamente 2700 ng/ml o más; aproximadamente 2800 ng/ml, o más; aproximadamente 2900 ng/ml o más; aproximadamente 3000 ng/ml o más; aproximadamente 3100 ng/ml o más; aproximadamente 3200 o más; aproximadamente 3300 ng/ml o más; aproximadamente 3400 ng/ml/ml o más; aproximadamente 3500 ng/ml o más; aproximadamente 3600 ng/ml o más; aproximadamente 3700 ng/ml o más; aproximadamente 3800 ng/ml o más; o aproximadamente 3900 ng/ml/m o más. El término "aproximadamente" en esta realización, incluye valores de  $\pm 50$  ng/ml del intervalo indicado.

En una realización adicional, la  $C_{m\acute{a}x}$  (después de múltiples administraciones orales) es aproximadamente de 500 a aproximadamente 3900 ng/ml. En una realización adicional, la  $C_{m\acute{a}x}$  es aproximadamente de 500 ng/ml o menos; aproximadamente 600 ng/ml o menos; aproximadamente 700 ng/ml o menos; aproximadamente 900 ng/ml o menos; aproximadamente 1000 ng/ml o menos; aproximadamente 1100 ng/ml o menos; aproximadamente 1200 ng/ml; aproximadamente 1300 ng/ml o menos; aproximadamente 1400 ng/ml o menos; aproximadamente 1500 ng/ml o menos; aproximadamente 1600 ng/ml o menos; aproximadamente 1700 ng/ml o menos; aproximadamente 1800 ng/ml o menos; aproximadamente 1900 ng/ml o menos; aproximadamente 2000 ng/ml o menos; aproximadamente 2100 ng/ml o menos; aproximadamente 2200 o menos; aproximadamente 2300 ng/ml o menos; aproximadamente 2400 ng/ml o menos; aproximadamente 2500 ng/ml o menos; aproximadamente 2600 ng/ml o menos; aproximadamente 2700 ng/ml o menos; aproximadamente 2800 ng/ml o menos; aproximadamente 2900 ng/ml o menos; aproximadamente 3000 ng/ml o menos, aproximadamente 3100 ng/ml o menos; aproximadamente 3200 o menos; aproximadamente 3300 ng/ml o menos; aproximadamente 3400 ng/ml o menos; aproximadamente 3500 ng/ml o menos; aproximadamente 3600 ng/ml o menos; aproximadamente 3700 ng/ml o menos; aproximadamente 3800 ng/ml o menos; o aproximadamente 3900 ng/ml o menos. El término "aproximadamente" en esta realización, incluye valores de  $\pm 50$  ng/ml del intervalo indicado.

Por ejemplo, la propiedad biológica deseable puede ser una  $ABC_{ss}$  de aproximadamente 2000 ng.h/ml o más, aproximadamente 3000 ng.h/ml o más, aproximadamente 4000 ng.h/ml o más, aproximadamente 5000 ng.h/ml o más, aproximadamente 6000 ng.h/ml o más; aproximadamente 6500 ng.h/ml o más; aproximadamente 7000 ng.h/ml o más; aproximadamente 8000 ng.h/ml o más; aproximadamente 9000 ng.h/ml o más; aproximadamente 10.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 11.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 12.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 13.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 14.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 15.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 16.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 17.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 18.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 19.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 20.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 21.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 22.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 23.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 24.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 25.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 26.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 27.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 28.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 29.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 30.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 31.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 32.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 33.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 34.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 35.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 36.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 37.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 38.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 39.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 40.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 41.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 42.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 43.000 ng.h/ml; aproximadamente 44.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 45.000 ng.h/ml o más; aproximadamente 46.000 ng.h/ml. El término "aproximadamente" en esta realización, incluye valores de  $\pm 750$  ng.h/ml del intervalo indicado.

En otra realización, la propiedad biológica favorable es una  $ABC_{ss}$  de aproximadamente 2000 ng.h/ml; aproximadamente 3000 ng.h/ml o menos, aproximadamente 4000 ng.h/ml o menos, aproximadamente 5000 ng.h/ml o menos, aproximadamente 5000 ng.h/ml o menos, aproximadamente 6000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 6500 ng.h/ml o menos; aproximadamente 7000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 8000 ng.h/ml o menos;

aproximadamente 9000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 10.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 11.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 12.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 13.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 14.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 15.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 16.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 17.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 18.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 19.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 20.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 21.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 22.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 23.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 24.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 25.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 26.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 27.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 28.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 29.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 30.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 31.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 32.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 33.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 34.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 35.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 36.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 37.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 38.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 39.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 40.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 41.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 42.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 43.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 44.000 ng.h/ml o menos; aproximadamente 45.000 ng.h/ml o menos; o aproximadamente 46.000 ng.h/ml o menos. El término "aproximadamente" en esta realización, incluye valores de  $\pm 750$  ng.h/ml del intervalo indicado.

En otra realización más, la invención se refiere, al menos en parte, a una formulación farmacéutica. La formulación farmacéutica comprende un principio activo (por ejemplo, PDS) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  de aproximadamente entre 2900 a aproximadamente 9000 ng■h/ml  $\pm 20\%$  y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente entre 450 a aproximadamente 2150 ng/ml  $\pm 20\%$ .

En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprenden un principio activo (por ejemplo, PDS) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de entre aproximadamente 2.900 a aproximadamente 9.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ .

En otra realización más adicional, la invención pertenece a una formulación farmacéutica, que comprenden un principio activo (por ejemplo, PDS) en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la amiloidosis AA, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente entre 450 a aproximadamente 2150 ng/ml  $\pm 20\%$ .

En otra realización más adicional, la invención se refiere, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprende un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene amiloidosis AA: en una dosis de 400 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-12.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-900 ng/ml  $\pm 20\%$ ; o en una dosis de 800 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-10.500 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 750-875 ng  $\pm 20\%$ ; o en una dosis de 1200 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 5.000-6.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-925 ng/ml  $\pm 20\%$ .

En otra realización más adicional, la invención pertenece también a una formulación farmacéutica, que comprende 800 mg de un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto: cuando dicho sujeto está sano, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 4.000-6.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.200-1.300 ng  $\pm 20\%$ ; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal leve, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 12.000-14.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.500-3.500 ng  $\pm 20\%$ ; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal moderada, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 9.000-11.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.000-2.200 ng  $\pm 20\%$ ; o cuando el sujeto tiene una insuficiencia renal grave, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 40.000-46.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 2.100-2.300 ng  $\pm 20\%$ .

En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprenden un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene amiloidosis durante veinticuatro meses: en una dosis de 400 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 25.000-26.000 ng■h/ml  $\pm 20\%$ , y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente

2.000-2.300 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 20.000-22.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.600-2.000 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1200 mg del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 8.000-10.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 800-1.000 ng/ml  $\pm$  20 %.

En otra realización más adicional, la invención pertenece también, al menos en parte, a una formulación farmacéutica, que comprende un principio activo (por ejemplo, PDS), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que, cuando la formulación se administra por vía oral a sujetos masculinos sanos durante siete días: en una dosis de 400 mg cuatro veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 10.000-11.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 900-1100 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 800 mg cuatro veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 19.000-21.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 1.600-1.800 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1600 mg tres veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 25.000-27.000 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 4.000-6.000 ng  $\pm$  20 %; o en una dosis de 1600 mg cuatro veces al día del principio activo, se consigue un perfil medio de concentración en plasma del principio activo que tiene una  $ABC_{\infty}$  media de aproximadamente 23.000-25.500 ng■h/ml  $\pm$  20 %, y una  $C_{m\acute{a}x}$  media de aproximadamente 4.500-6.500 ng  $\pm$  20 %.

El término "equivalente" se refiere a una formulación que se considera un bioequivalente o funcionalmente equivalente a una formulación que comprende un compuesto de fórmula (I). En una realización adicional, la formulación es equivalente a una formulación que comprende una sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico o ácido 1,3-propanodisulfónico. En una realización adicional, el término incluye formulaciones que cumplen la definición de bioequivalencia bajo el artículo 255 de la ley 21 del Código de los Estados Unidos y el artículo 320 de la ley 21 del CFR (Code of Federal Regulation). En otra realización, "equivalente" se refiere a una formulación que, cuando se administra a un sujeto, hace que se consigan los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_{\infty}$ , que están comprendidos en, por ejemplo,  $\pm 10$  %,  $\pm 20$  %,  $\pm 30$  %, o  $\pm 40$  % de los valores descritos en el presente documento.

En una realización adicional, el término "equivalente" incluye formulaciones potencialmente equivalentes, en la que la velocidad y la extensión de la absorción de la formulación potencialmente equivalente no muestra una diferencia significativa, por ejemplo, en  $\pm 10$  %,  $\pm 20$  %,  $\pm 30$  %, o  $\pm 40$  % de la velocidad y la extensión de la absorción de la formulación normalizada cuando se administra en condiciones experimentales similares. En otra realización, la extensión de la absorción de la formulación potencialmente equivalente no muestra una diferencia significativa, por ejemplo, en  $\pm 10$  %,  $\pm 20$  %,  $\pm 30$  %, o  $\pm 40$  % de la velocidad y extensión de la absorción de la formulación normalizada cuando se administran en condiciones experimentales similares y la diferencia entre la formulación normalizada no es esencial para alcanzar las concentraciones eficaces del fármaco corporal en el uso crónico, y/o se considera médicamente insignificante para el fármaco. En un aspecto, se puede administrar la misma dosis molar.

El término "formulación normalizada" se refiere a una formulación de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico o el ácido 1,3-propanodisulfónico, que tiene al menos una propiedad biológica favorable. En otras realizaciones, la formulación normalizada cumple o excede los requerimientos de las especificaciones del producto del fármaco. En una realización adicional, la formulación normalizada es la formulación descrita en el Ejemplo 7.

El término "especificaciones del producto del fármaco" se refiere a una formulación en la que la formulación cumple las especificaciones del producto del fármaco de la FDA de los EE.UU. En una realización adicional, la formulación comprende no más de aproximadamente un 0,5 % p/p de cualquier impureza individual conocida, menos de aproximadamente un 1,5 % p/p de sulfatos totales, no más de aproximadamente un 0,1 % p/p de cualquier impureza individual desconocida, y no más de aproximadamente un 5,0 % p/p de impurezas totales.

El término "agente anti-amiloideogénico" se refiere a un compuesto que da positivo en el Ensayo de Unión a la Proteína Amiloide AA (AAABA). En una realización adicional, el agente anti-amiloideogénico se une a AA a una velocidad de 30 % o más, 45 % o más, 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más, o 90 % o más a una concentración de la proteína amiloide AA de 400  $\mu$ M tal como se ha medido en el AAABA. En otra realización, el compuesto anti-amiloideogénico se une a AA a una velocidad de 30 % o más, 45 % o más, 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más, o 90 % o más a una concentración de la proteína amiloide AA de 200  $\mu$ M, como se ha medido en el AAABA.

El término "agente anti-amiloideogénico" incluye también compuestos disulfonados y compuestos de alquilo sulfonados. En una realización adicional, el término incluye compuestos que son análogos del ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, el agente anti-amiloideogénico es un compuesto de fórmula (I), tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de agentes anti-amiloideogénicos incluyen compuestos tales como el ácido 1,2-etanodisulfónico, 1,2-etanodisulfonato de sodio, 1,2-etanodiol bis(hidrogenosulfato), sal disódica del disulfato de 1,2-propanodiol, 1,3-etanodiol bis(hidrogenosulfato), sal disódica del disulfato de 1,3-propanodiol,

2-sulfometil-1,4-butanodisulfónico, o la sal trisódica del ácido 2-sulfometilbutano-1,4-disulfónico. En una realización adicional, el agente antiamiloidogénico es el ácido 1,3-propanodisulfónico o la sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico.

#### 5 *Ensayo de unión a la proteína amiloide (AAABA)*

En el ensayo MS de AA, se prepararon muestras en forma soluciones acuosas (añadiendo etanol al 20 % si es necesario para solubilizar en agua), 200  $\mu\text{M}$  de un compuesto de ensayo y 20  $\mu\text{M}$  de AA solubilizada, o 400  $\mu\text{M}$  de un compuesto de ensayo y 40  $\mu\text{M}$  de AA solubilizada. Se ajustó el valor del pH de cada muestra a 7,4 ( $\pm 0.2$ ) mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 0,1 %. A continuación se analizaron las soluciones mediante espectrometría de masas con ionización mediante electropulverización utilizando un espectrómetro de masas ZQ 4000 de Waters. Se introdujeron las muestras mediante infusión directa a un caudal de 25  $\mu\text{l}/\text{min}$  en las 2 horas posteriores a la preparación de la muestra. La temperatura de la fuente se mantuvo a 70  $^{\circ}\text{C}$  y el voltaje del cono es de 20 V para todo los análisis. Se procesaron los datos utilizando el software Masslynx 3.5. Los ensayos de MS proporcionan datos sobre la capacidad de los compuestos para unirse a las AA solubles.

#### **D. composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (I)**

La invención pertenece también, al menos en parte, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un segundo agente. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para tratar la amiloidosis AA.

En una realización adicional, la invención pertenece a una composición farmacéutica envasada. La composición farmacéutica envasada incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) envasado con una etiqueta o inserción que aconseja que la combinación se administre junto con un segundo agente. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para tratar la amiloidosis AA.

En otra realización más adicional, la invención pertenece a una composición farmacéutica envasada, que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente envasado junto con una etiqueta o prospecto que recomienda que la composición se administre junto con un compuesto de fórmula (I). El término "etiqueta o prospecto" incluye, pero no se limita a la comunicación escrita, electrónica, o hablada con el sujeto, o con cualquier persona sustancialmente responsable del cuidado del sujeto, con respecto a la administración de las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I). Un prospecto puede incluir además información sobre la administración simultánea de las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) con otros compuestos o composiciones, por ejemplo, agentes secundarios. Adicionalmente, un prospecto puede incluir instrucciones con respecto a la administración de las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) sin alimento.

En otra realización más, la invención pertenece a una composición farmacéutica envasada, que incluye un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con una etiqueta o prospecto que aconseja que la composición se administre sin alimento.

Se pueden suministrar los compuestos de fórmula (I) en una solución con un disolvente adecuado o en una forma exenta de disolvente (por ejemplo, liofilizado). En otro aspecto de la invención, los agentes y tampones necesarios para realizar los métodos descritos en el presente documento pueden envasarse en forma de kit. El kit puede utilizarse comercialmente de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento y puede incluir instrucciones para su uso en un método descrito en el presente documento. Los componentes del kit adicionales pueden incluir ácidos, bases, agentes tamponadores, sales inorgánicas, disolventes, antioxidantes, conservantes, o quelantes de metales. Los componentes de kit adicionales están presentes como composiciones puras, o como soluciones acuosas u orgánicas que incorporan uno o más componentes de kit adicionales. Cualquiera o todos los componentes de kit comprenden además opcionalmente tampones.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también por vía parenteral, intraperitoneal, intraespinal, o por vía intracerebral. Se pueden preparar también dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Para administrar el compuesto de la fórmula (I) mediante otra administración diferente a la parenteral, puede ser necesario revestir el agente, o administrar simultáneamente el agente con, un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, se puede administrar el compuesto de fórmula (I) a un sujeto en un vehículo adecuado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y soluciones acuosas tamponadas. Los liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua así como liposomas convencionales (Strejan et al., J. Neuroimmunol. 7, 27 (1984)). Debe señalarse que el término "composición farmacéutica" incluye las "formulaciones farmacéuticas" descritas anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso como inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles (donde sea soluble en agua) y polvos estériles para la preparación en otro momento de soluciones o

dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que se pueda administrar fácilmente mediante una jeringuilla. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que conservarse contra la acción contaminante de microorganismos como bacterias y hongos.

- 5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son, sin limitación, cualquier adyuvante farmacéutico no inmunógeno para las rutas de administración oral, parenteral, nasal, mucosal, transdérmica, intravascular (IV), intraarterial (IA), intramuscular (IM), y subcutánea (SC), tales como solución salina tamponada con fosfato (PBS).

10 El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, se incluyen los agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, o polialcoholes tales como manitol o sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio o gelatina.

20 Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el agente terapéutico en la cantidad necesaria en un disolvente adecuado con una o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, se preparan dispersiones incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado a vacío y la criocongelación que da como resultado un polvo del principio activo (es decir, el compuesto de fórmula (I)) más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una de sus soluciones filtradas previamente de manera estéril.

30 El compuesto de fórmula (I) se puede administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable. El compuesto de fórmula (I) y otros ingredientes se pueden incluir también en una cápsula de gelatina con una carcasa dura o blanda, y comprimirse en comprimidos, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, el compuesto de fórmula (I) puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. El porcentaje del compuesto de fórmula (I) en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar. La cantidad de compuesto de fórmula (I) en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

40 La presente invención incluye por tanto formulaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I), incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, en vehículos farmacéuticamente aceptables para su administración en aerosol, por vía oral y parenteral. Asimismo, la presente invención incluye dichos compuestos, o sales de los mismos, que se han liofilizado y que pueden reconstituirse para formar formulaciones farmacéuticamente aceptables para su administración, como mediante inyección intravenosa, intramuscular, o subcutánea. La administración puede ser también intradérmica o transdérmica.

45 De acuerdo con la presente invención, un agente de fórmula (I) descrito en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar por vía oral o mediante inhalación como un sólido, o se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa como una solución, suspensión o emulsión. Como alternativa, los agentes o sales pueden administrarse también mediante inhalación, de forma intravenosa o intramuscular como una suspensión liposómica.

50 Se proporcionan también composiciones o formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como un aerosol, mediante inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de fórmula (I), o una de sus sales, o una pluralidad de partículas sólidas del agente o sal. La formulación deseada puede colocarse en una pequeña cámara y nebulizarse. La nebulización puede llevarse a cabo mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotículas de líquido o partículas sólidas que comprenden los agentes o las sales. Las gotículas de líquido o las partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula en el intervalo de 0,5 a aproximadamente 5 micrómetros. Se pueden obtener las partículas sólidas procesando el agente sólido de cualquier compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, de cualquier manera adecuada conocida en la materia, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o de las gotículas será, por ejemplo, entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. A este respecto, están disponibles nebulizadores comerciales para conseguir este fin.

65 Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como un aerosol puede estar en la forma de un líquido, la formulación comprenderá un agente soluble en agua de un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, en un vehículo que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que disminuya la tensión superficial de la formulación suficientemente para dar como resultado la formación de gotículas en el intervalo de tamaños deseado cuando se someten a nebulización.

Las composiciones perorales incluyen también soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similares. Son bien conocidos en la técnica los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones. Los componentes típicos de vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitos y agua. Para una suspensión, los agentes suspensores típicos incluyen metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, tragacanto, y alginato sódico; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales pueden contener también uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas pueden revestirse también mediante métodos convencionales, normalmente con pH o revestimientos dependientes del tiempo, de tal manera que el agente sujeto se libere en el tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o en diversos momentos para ampliar la acción deseada. Dichas formas farmacéuticas incluyen normalmente, pero no se limitan a, uno o más de acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa, ceras, y shellac.

Otras composiciones útiles para conseguir la administración sistémica de los agentes sujeto incluyen las formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones comprenden normalmente una o más de las sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. Y se pueden incluir también los emolientes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente.

Se pueden administrar también por vía tópica (I) a un sujeto las composiciones que comprenden un compuesto, por ejemplo, mediante la colocación directa en o la diseminación de la composición sobre la epidermis o el tejido epitelial del sujeto, o por vía transdérmica mediante un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad eficaz, normalmente al menos de aproximadamente 0,1 %, o incluso de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 %, de un compuesto de fórmula (I) . Los vehículos adecuados para la administración tópica permanecen normalmente en su lugar sobre la piel como una película continua, y son resistentes a la eliminación mediante transpiración o inmersión en agua. En general, el vehículo es de naturaleza orgánica y puede dispersar o disolver en su interior el agente terapéutico. El vehículo puede incluir emolientes farmacéuticamente aceptables, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes y similares.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos agentes pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos normalizados en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y efectos terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre DL50/DE50, y usualmente un índice terapéutico más grande es más eficaz. Aunque se pueden usar compuestos que presentan efectos secundarios tóxicos, debe tenerse cuidado en diseñar un sistema de administración que dirija dichos agentes al sitio de tejido afectado a fin de minimizar el daño potencial a las células no afectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

Debe entenderse que las dosis adecuadas dependen de numerosos factores que se encuentran comprendidos en el saber de un médico normalmente experto, veterinario, o investigador normalmente experto. Las dosis de moléculas pequeñas variarán, por ejemplo, dependiendo de la identidad, tamaño, y afección del sujeto o la muestra que se trate, dependiendo además de la ruta por la cual se va a administrar la composición, si es aplicable, y el efecto que el especialista desea que tenga la molécula pequeña en el sujeto. Las dosis ilustrativas incluyen cantidades de miligramos o microgramos de la molécula pequeña por kilogramo de sujeto o peso de muestra (por ejemplo, aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 500 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 50 microgramos por kilogramo). Se entiende además que las dosis adecuadas dependen de la potencia. Dichas dosis adecuadas se pueden determinar utilizando los ensayos conocidos en la materia. Cuando uno o más de estos compuestos se van a administrar a un animal (por ejemplo, un ser humano), un médico, veterinario, o investigador puede, por ejemplo, prescribir una dosis relativamente baja al principio, aumentando posteriormente la dosis hasta que se obtiene una respuesta adecuada. Además, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier animal sujeto concreto dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género, y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, y cualquier combinación de fármacos.

Para los sujetos que tienen amiloidosis AA o insuficiencia renal, las dosis pueden depender en el estado de la función renal en el sujeto, como se ha medido, por ejemplo, mediante el índice de aclaramiento de la creatinina, que puede afectar al índice de aclaramiento del compuesto en el sujeto. En este caso, los sujetos con un índice menor de aclaramiento de la creatinina esperarían conseguir una concentración en plasma concreta a una dosis más baja que aquellos con un índice mayor de aclaramiento de la creatinina.

65

Las composiciones parenterales pueden formularse en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria que se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula (I) calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas farmacéuticas unitarias de los compuestos de fórmula (I) están dictadas por y son directamente dependientes de (a) las características únicas del agente terapéutico y del efecto terapéutico concreto que se va a conseguir, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la composición tales como un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de la amiloidosis AA o la enfermedad asociada a la proteína amiloide.

Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) puede estar entre aproximadamente 100 y 2500 mg diarios. Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse en cápsulas con dosificaciones de 200 mg, 400 mg, u 800 mg del compuesto de fórmula (I). Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse con dosificaciones de 400 mg dos veces al día, 800 mg dos veces al día, o 1200 mg dos veces al día.

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de discernir usando solamente experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de los procedimientos específicos, realizaciones, reivindicaciones, y ejemplos descritos en el presente documento. Se considera que dichos equivalentes están comprendidos en el alcance da la presente invención y están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas a los anteriores.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben tomarse además como limitantes.

### Ejemplificación de la invención

#### Ejemplo 1

Se realizó un estudio abierto, no aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar el perfil farmacocinético de una única dosis oral de 800 mg de una sal disódica de ácido 1,3-propanodisulfónico (PDS) en sujetos con grados variables de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. Se recogieron muestras de sangre y orina durante 24 horas tras la dosificación. Se determinaron las concentraciones de plasma y orina en ácido 1,3-propanodisulfónico utilizando métodos de HPLC validados. En su conjunto, la insuficiencia renal se asocia con un aclaramiento renal más bajo y una mayor exposición sistémica (caracterizada por la ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$ ) a PDS en comparación con sujetos sanos. En consecuencia, parece ser necesaria una disminución en la dosis para mantener una exposición sistémica aceptable en pacientes con la función renal aumentada. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

**Tabla 1**

Grado de insuficiencia renal	Índice de filtración glomerular (GFR) <sup>1</sup>	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$ABC_{\infty-Tlast}$ (ng·h/ml)	$ABC_{\infty}$ (ng·h/ml)
Sano (n=6)	>80 ml/min	1240 (511-2080)	0,5 (0,25-0,75)	3158 (1276-5019)	5367 (2937-8582)
Leve (n=6)	50-80 ml/min	3064 (1113-6199)	0,5 (0,25-0,75)	9107 (3794-15247)	12974 (4773-19206)
Moderado (n=4)	30-50 ml/min	2105 (851-4322)	0,5 (0,25-2,0)	9448 (5969-13773)	10740 (7044-15462)
Grave (n=6)	<30 ml/min	2206 (838-4043)	2,5 (0,25-6,0)	29163 (12933-58365)	43121 (23784-90825)

Los valores son promedios con intervalos (mínimo y máximo en pacientes individuales) entre paréntesis excepto para la  $T_{m\acute{a}x}$  para la cual se presenta la mediana con el intervalo entre paréntesis.  
<sup>1</sup>Como se ha determinado por el aclaramiento de la inulina.  
<sup>2</sup>Determinado solo para sujetos para los que podía estimarse la constante de la velocidad de eliminación.

#### Ejemplo 2

Se realizó un estudio de diseño multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doblemente enmascarado, controlado por placebo, y paralelo para evaluar la eficacia y la seguridad de la sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico (PDS) en sujetos que tienen amiloidosis secundaria (AA). Se aleatorizaron un total de 183 sujetos para recibir tanto PDS como placebo dos veces al día durante 24 meses. La dosificación depende de la gravedad de la insuficiencia renal en un sujeto: sujetos que tienen un aclaramiento de la creatinina (ClCr) > 80 ml/min y que reciben 1200 mg dos veces al día; para ClCr entre 30 y 80 ml/min, el sujeto recibe 800 mg dos veces al día; y para ClCr entre 20 y 30 ml/min y hasta el inicio posible de la diálisis, el sujeto recibe 400 mg dos veces al día. Si la ClCr disminuye o aumenta hasta el siguiente nivel de intervalo inferior o superior, el régimen de la dosis se ajusta de acuerdo con ello. La medicación del sujeto se administra por vía oral (cápsula). Cada paciente se evaluó en 16 ocasiones, incluyendo en las visitas al centro en los meses 0 (valor inicial), 1, 4, 8, 12, 16, 20 y 24.

Se evaluaron los cambios en el valor inicial en la creatinina sérica y el aclaramiento de la creatinina normalizados para el área superficial corporal a lo largo del estudio (Cribado, Valor inicial, visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20, y 24). Se pidió a los sujetos que recogieran su orina durante 24 horas según las instrucciones del día anterior a la visita programada. Se registró el volumen de orina en el formulario de informe de caso en el centro del estudio y se envió una alícuota de orina al laboratorio central para la determinación de la creatinina urinaria. Se recogió una muestra de sangre para medir la creatinina sérica. Se calculó el aclaramiento de la creatinina (ClCr) utilizando la siguiente fórmula y se registró en el formulario de informe de caso:

$$\text{ClCr} = \frac{\text{creatinina en orina (mg/dl)} \times \text{volumen de orina (ml)}}{\text{creatinina en suero (mg/dl)} \times \text{tiempo (min)}}$$

Se calculó el aclaramiento de la creatinina normalizado para el área superficial corporal dividiendo el aclaramiento de la creatinina por el área superficial corporal. Se calculó el área superficial corporal con la siguiente ecuación:  $Wt^{0.425} \times Ht^{0.725} \times 0,007184$  (DuBois D, Clinical Calorimetry, Arch Intern Med 1916; 17:87).

Se clasificaron los sujetos en tres categorías basándose en la evaluación compuesta de la función renal al final de los 24 meses del periodo de tratamiento en comparación con el valor inicial. Se clasifican los sujetos como "peores" si al menos se cumple uno de los siguientes hitos clínicos del empeoramiento: una reducción del 50 % en el aclaramiento de la creatinina, una duplicación de los niveles de creatinina sérica, progresión a ESRD/diálisis, o el fallecimiento. Se clasificó a los sujetos como "con mejoría" si se cumplen los siguientes hitos clínicos de mejora: >50 % de aumento en ClCr y no hay hitos clínicos de empeoramiento. Se clasificó a los sujetos como "estables" si no se cumplen ninguno de los siguientes hitos clínicos de empeoramiento o mejora. Utilizando estos criterios, un 13,4 % menos de los sujetos que reciben PDS empeoran en comparación con aquellos que reciben el placebo, y un 13,4 % más de los sujetos que reciben PDS están estables o mejoran en comparación con el placebo (valor  $p = 0,06$ ).

### Ejemplo 3

#### *Análisis de la eficacia*

Todos los análisis estadísticos se basarán en la población de sujetos que se describe. La "población de seguridad" será el conjunto de todos los sujetos aleatorizados para un grupo de tratamiento que tomó al menos una dosis del fármaco del estudio (PDS). Los sujetos a los que se aleatorizó durante el periodo de cribado pero que no cumplen uno de los criterios de inclusión en el valor inicial y por tanto no toman PDS no estarán incluidos en la población de seguridad. El "la población con intención de tratar (ITT)" consistirá en la población de seguridad, es decir, se aleatorizó a todos los sujetos que tomaron alguna cantidad de PDS. La "Población eficaz evaluable (según el protocolo; PP) será un subconjunto de los sujetos ITT. Esta consistirá en todos los sujetos que completan el periodo de tratamiento y se pueden evaluar desde el punto de vista de la eficacia primaria. Se excluirá a los sujetos bajo las siguientes circunstancias: inicio de tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o tratamiento antagonista del receptor de la angiotensina II durante el estudio; uso de medicaciones de rescate; interrupciones debidas a motivos diferentes de la progresión a ESRD/diálisis o muerte; infracciones fundamentales del protocolo; y bajo índice de cumplimiento.

#### *Criterio de valoración de la eficacia primaria*

Se clasificó a todos los sujetos de acuerdo con la evolución de su enfermedad ("peor", "estable", o "con mejoría"). Esto constituye el criterio de valoración de la eficacia primaria para el estudio y se analizó en la población con intención de tratar (ITT) de acuerdo con las dos metodologías estadísticas previamente especificadas: 1) las puntuaciones medias del ensayo por hileras de Cochran-Mantel-Haenszel (test CMH) que comparan el porcentaje de sujetos que alcanza cada categoría al final del estudio en comparación con su estado al principio, y 2) un modelo de regresión proporcional de los riesgos (Análisis de Cox) para comparar entre ambos grupos de tratamiento tanto el número de primeros casos "peores", como el momento en que se producen, haciendo de esta manera más uso de todos los datos disponibles. Ambas metodologías se ajustan para la estratificación del estado nefrótico en el valor inicial (nefrótico frente a no nefrótico) tal como se ha especificado previamente.

Para el criterio de valoración primario utilizando el ensayo de las puntuaciones promedio por hileras del CMH, se van a presentar resúmenes estadísticos, tales como el número y el porcentaje de pacientes que alcanzan cada categoría de esta evaluación compuesta al final del estudio, indicados por grupo de tratamiento. Puesto de los niveles de respuesta pueden no considerarse igualmente separados, pero con una clara ordenación, la opción de puntuaciones modificadas por rangos es la que se va a usar. Este método de puntuación requiere no escalar los niveles de respuesta diferentes de los implicados mediante su ordenación relativa. La estadística del test de CMH no se va a estratificar por centro debido al gran número (27) de centros de investigación con respecto al tamaño de la muestra. El efecto centro debe por tanto investigarse utilizando solo métodos estadísticos descriptivos. Debe investigarse también descriptivamente el efecto país.

Si el tamaño de la muestra en determinadas células es demasiado pequeño para los requerimientos de cualquier ensayo estadístico, está previamente especificado que las características "con mejoría" y "estable" de la variable

compuesta colapsará para crear un resultado "peor" a "estable o con mejoría". Esto es también para aplicar al análisis por subgrupos u otros análisis exploratorios.

5 Para el criterio de valoración primario según el modelo de regresión de los riesgos proporcional de Cox, se puede ajustar la asociación entre el tratamiento y el criterio de valoración compuesto para algunas variables iniciales, pero que permite comparaciones con la metodología de ensayo del CMH, solo el estado nefrótico en el momento inicial (nefrótico frente a no nefrótico) debe usarse inicialmente para los ajustes. Otras variables que podrían incluirse en otros análisis que utilizan el modelo de Cox son: los grupos de tratamiento, la edad, el valor de inicial de CrCl, el valor inicial de la proteinuria, el valor de SCr inicial, y la enfermedad subyacente (fiebre mediterránea familiar, enfermedades inflamatorias reumáticas, y aspectos varios).

15 El criterio de valoración de la eficacia primaria es una evaluación compuesta de la mejora/empeoramiento clínico de la función renal. Al final del estudio, los sujetos se clasificaron en tres categorías, "Peor" y muerte (todas las causas), "estable", o "mejorado". Se clasifican los sujetos como "peores" si se cumple al menos uno de los siguientes hitos clínicos del empeoramiento: una duplicación de la creatinina sérica normalizada desde el valor inicial hasta el mes 24; 50 % o más de disminución en el aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal desde el valor inicial al final del estudio; progresión a diálisis/ESRD; o el fallecimiento. Se clasificó a los sujetos como "estables" si no se cumplen ninguno de los siguientes hitos clínicos de empeoramiento o mejora. Los sujetos se clasifican como "mejorados" se cumplen los siguientes hitos de mejora: un 50 % o más de aumento en el aclaramiento del aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal desde el valor inicial al final del estudio; y no hay hitos clínicos de empeoramiento. El término "Final del Estudio" se define como el mes 24 para los sujetos que han completado el estudio y como la última medida disponible de los sujetos que los suspendieron inicialmente.

25 Al final del estudio, se ha encontrado que existe una reducción en el riesgo de cualquier caso "a peor" de declive renal o mortalidad por todas las causas hasta un 42 % del riesgo para el placebo. Esto es consistente con el resultado de pacientes poco "peores" en el grupo tratado. Además, el tiempo medio hasta el primer caso de "peor" es de 6,4 meses más largo en sujetos tratados con PDS (14,5 meses para los casos tratados frente a 8,1 meses para el placebo). En la Figura 1 se muestra una representación gráfica de una curva de Kaplan-Meier para el tiempo para el primer caso "a peor".

30 *Criterios de valoración de la eficacia secundarios*

35 Los criterios de valoración de la eficacia secundarios son una evaluación de la mejora/empeoramiento clínico de las funciones renal y gastrointestinal. Al final del estudio, los sujetos se clasificaron en tres categorías basándose en su estado: peor, estable, o mejoría. Los ejemplos de los criterios de valoración de la eficacia secundarios incluyen 1) la pendiente del aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal sobre el tiempo; 2) la pendiente en la inversa de la creatinina sérica (1/creatinina sérica) en el tiempo; 3) el tiempo hasta los eventos renales (por ejemplo, tales como, el tiempo hasta la duplicación de la creatinina sérica; el tiempo hasta > 50 % de aumento en el aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal; el tiempo hasta > 50 % de disminución en el aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal; el tiempo hasta diálisis/ESRD; y/o el tiempo hasta la muerte); y 4) los cambios desde el valor inicial al final del estudio en la proteinuria y el aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal.

45 Para los parámetros cuantitativos de la eficacia secundaria, resúmenes estadísticos, tales como el número de observaciones (n), media, SD, mediana, mínimo, y valores máximos, se presentan por grupo de tratamiento en cada visita de evaluación. Se presentan también el valor real y el cambio de porcentaje en el valor inicial en el grupo de tratamiento en cada visita de evaluación. Además, los grupos de tratamiento se comparan utilizando un análisis bilateral de la covarianza (ANCOVA), el control del valor inicial y del estado renal en el valor inicial.

50 El modelo completo inicial que se va a ensayar será:

$$\text{Cambio desde el valor inicial} = \text{tratamiento} + \text{valor inicial} + \text{estado renal al inicio} + (\text{estado renal al inicio} * \text{tratamiento}) + (\text{valor al inicio} + \text{tratamiento})$$

55 en la que:

- Tratamiento = PDS frente a Placebo
- Valor inicial = valor inicial del sujeto para el parámetro ensayado
- Estado renal en el momento inicial = nefrótico frente a no nefrótico
- 60 Estado renal en el momento inicial \* Tratamiento = Término de interacción para el estado renal en el valor inicial debido al tratamiento
- Valor inicial \* Tratamiento = Término de interacción para el valor inicial debido al tratamiento

Los dos términos de la interacción se desestimarán desde el modelo primario si el ensayo para sus resultados de significancia respectivos en valores p mayores del 10 %. El ensayo primario para la diferencia de tratamientos se realizará utilizando el modelo resultante. Si no se satisfacen las suposiciones que subyacen en el modelo ANCOVA, a continuación se utilizará una solución de transformación de rangos (Inman y Conover). Tras el procedimiento de Iman y Conover, el conjunto completo de observaciones se clasifican desde más pequeñas a más grandes, teniendo la observación más pequeña el rango 1, la segunda más pequeña el rango 2, y así sucesivamente. En el caso de vínculos, se utilizarán rangos promediados. Tras la transformación adecuada, se aplicará el procedimiento del modelo ANCOVA sin la covarianza del valor inicial a los datos transformados de una manera similar a la descrita anteriormente.

Para los parámetros cualitativos de la eficacia secundaria, el número y el porcentaje de sujetos en cada categoría del parámetro analizado se presentarán en el grupo de tratamiento en cada visita de evaluación. Además, se compararán los grupos de tratamiento de forma similar al criterio de valoración de la eficacia primaria, utilizando el ensayo de puntuaciones por hileras de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustadas al estado renal inicial (nefrótico frente a no nefrótico).

Al final del estudio, se encuentra que el riesgo de duplicación de la creatinina sérica se reduce en un 59 % en comparación con los sujetos tratados con placebo. Se ha encontrado que el riesgo de >50 % de disminución en el aclaramiento de la creatinina se reduce en un 52 % y que el riesgo de diálisis/ESRD se reduce en un 46 % en comparación con los sujetos tratados con placebo.

*La pendiente del aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal en el tiempo*

La pendiente del aclaramiento de la creatinina con el tiempo se usa clínicamente por los nefrólogos para prever el resultado renal a largo plazo y el tiempo para la ESRD. Una pendiente negativa indica una pérdida de la función renal. Cuanto más negativa sea la pendiente, más rápida será la pérdida de la función renal.

Se evaluó el aclaramiento de la creatinina en el momento de la selección, valor inicial, visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20, y 24 a través de una recogida de orina a las 24 h en cada punto temporal. Este parámetro se normalizará para el área de la superficie corporal y se puede calcular por mínimos cuadrados la estimación de la pendiente para el sujeto utilizando las medidas del aclaramiento de la creatinina disponibles. Aunque el estudio es de 2 años, la pendiente del aclaramiento de la creatinina se expresará como una tasa de cambio anual. Si los datos presentan una variación no lineal en el tiempo, se aplicará entonces una transformación adecuada (es decir, una transformación logarítmica) antes del cálculo de la pendiente.

Para evaluar la pendiente del sujeto, se realizará una regresión para cada sujeto, proporcionando de esta manera una pendiente de cada sujeto. Posteriormente, se presentarán los resúmenes estadísticos de los valores de la pendiente para el sujeto en el grupo de tratamiento en cada visita en las poblaciones evaluables para ITT y la eficacia.

Al final del estudio, se encuentra que el tratamiento con PDS redujo el índice de pérdida en la función renal en los sujetos con amiloidosis AA, tal como se ha medido por la pendiente del aclaramiento de la creatinina en el tiempo. Existe una reducción del 30,1 % en el índice de pérdida de la función renal en sujetos tratados con PDS (una diferencia media de 4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año en sujetos tratados frente a tratados con placebo), como se muestra en la Tabla 2 y en la Figura 2.

**Tabla 2**

VALORES ESTADÍSTICOS	PDS (N= 89)	PLACEBO (N= 94)	VALOR P
n	85	86	
Media (S.E)	-10,9 (5,1)	-15,6 (4,0)	
Mediana	-5,9	-8,6	0,025
Intervalo	-355,4 ; 184,7	-258,8 ; 79,4	

*Pendiente de la inversa de la concentración de creatinina en el tiempo*

Se evaluó la creatinina sérica en el cribado, Valor inicial, y visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20, y 24. Se calculará la estimación por mínimos cuadrados de la pendiente para el sujeto utilizando todas las medidas disponibles de la creatinina sérica. Aunque el estudio es de 2 años, la pendiente del aclaramiento de la creatinina se expresará como una tasa de cambio anual. Si los datos presentan una variación no lineal en el tiempo, se aplicará entonces una transformación adecuada (es decir, una transformación logarítmica) antes del cálculo de la pendiente. Estas evaluaciones se realizarán en la ITT así como en la población evaluable para la eficacia.

Para evaluar la pendiente del sujeto, se realizará una regresión para cada sujeto, proporcionando de esta manera una pendiente para cada paciente. Posteriormente, se presentarán los resúmenes estadísticos de los valores de la pendiente para el sujeto en el grupo de tratamiento en cada visita en las poblaciones evaluables para ITT y la eficacia.

*Cálculos del tiempo (meses)*

5 Para los siguientes cálculos, se presentaron resúmenes de los valores estadísticos tales como las estimaciones de Kaplan-Meier con una CI del 99 %, los cuartiles y el tiempo de supervivencia medio del grupo de tratamiento en la población ITT. El 99 % de la CI se basa en la fórmula de la varianza de Greenwood. La KM estimada se presenta para la siguiente ventana de tiempo: día 0 a 112, día 113 a 224, día 225 a 336, día 337 a 448, día 449 a 560, y más de 560 días.

10 Se compararon los dos grupos de tratamiento utilizando el ensayo estratificado de rango logarítmico y el factor de estratificación es el estado renal en el valor inicial (nefrótico frente a no nefrótico). Se compararon cuatro grupos en una gráfica de Kaplan-Meier para representar gráficamente el tiempo hasta el caso en cada grupo de tratamiento: valor inicial nefrótico (tratado frente a no tratado) y valor inicial no nefrótico (tratado frente a no tratado).

Tiempo hasta la duplicación de la creatinina sérica	$\frac{[(\text{fecha del primer caso de creatinina sérica duplicada desde el valor inicial} - \text{fecha de valor inicial}) + 1]}{30,4375}$
Tiempo hasta >50 % de aumento/disminución en el aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal	$\frac{[(\text{fecha del primer caso de } >50 \% \text{ de aumento/disminución desde el valor inicial en el aclaramiento de la creatinina}^* - \text{fecha del valor inicial}) + 1]}{30,4375}$
Tiempo hasta diálisis/ESRD	$\frac{[(\text{fecha de diálisis/ESRD} - \text{fecha de valor inicial})]}{30,4375}$
Tiempo hasta la muerte	$\frac{[(\text{fecha de la muerte} - \text{fecha del valor inicial}) + 1]}{30,4375}$
* normalizada para el área superficial corporal	

15 Al final del estudio, en aquellos pacientes con una duplicación de SCr, se encuentra que el tiempo medio hasta la duplicación de la creatinina sérica es 3,6 meses más largo en sujetos tratados con PDS en comparación con sujetos tratados con placebo. Además, en aquellos pacientes con una disminución  $\geq 50$  % en CrCl, el tiempo medio hasta una disminución de al menos un 50 % en el aclaramiento de la creatinina es de 4,4 meses más en sujetos tratados con PDS en comparación con sujetos tratados con placebo (véase la Figura 3 para una curva de Kaplan-Meier). Además, en aquellos pacientes que evolucionan a diálisis, se encuentra también que el tiempo medio hasta la diálisis de 5,3 meses más largo que los sujetos tratados con PDS en comparación con los sujetos tratados con placebo (véase la Figura 4 para una curva de Kaplan-Meier).

25 *Cambios en el valor inicial de la proteinuria y el aclaramiento de la creatinina*

Se evaluaron la proteinuria, el aclaramiento de la creatinina, y la creatinina sérica en el cribado, Valor inicial, y visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20, y 24. Se analizarán los cambios en el valor inicial hasta el final del estudio en la proteinuria y el aclaramiento de la creatinina como un criterio de valoración eficaz secundario. El Final del Estudio se define como el mes 24 para los sujetos que han completado el estudio y como la última visita disponible de los sujetos que los suspendieron inicialmente. El cribado, la proteinuria, el aclaramiento de la creatinina, y la creatinina sérica son para recogerse a partir de dos evaluaciones distintas que han tenido lugar con al menos 1 semana de separación y en los 3 meses antes de la entrada del estudio (Visita inicial). Para el parámetro de aclaramiento de la creatinina, se utilizará el valor normalizado.

35 *Proteinuria / aclaramiento de la creatinina / creatinina sérica / albúmina sérica / fosfatasa alcalina sérica*

Se evaluaron la proteinuria, el aclaramiento de la creatinina, la creatinina sérica, la albúmina sérica y la fosfatasa alcalina sérica en el cribado, Valor inicial, visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20 (excepto para la albúmina sérica y la fosfatas alcalina sérica), y 24. El cribado, la proteinuria, y la creatinina sérica son para recogerse a partir de dos evaluaciones distintas que han tenido lugar con al menos 1 semana de separación y en los 3 meses antes de la entrada del estudio.

Para el parámetro de la creatinina sérica (SCr), se analizará el valor y su inversa, *es decir*,  $1/SCr$ . Para el parámetro de aclaramiento de la creatinina, se utilizará el valor normalizado. El grupo de tratamiento presentará los resúmenes estadísticos del valor real de cada uno de estos parámetros en cada visita de la población ITT. Se proporcionarán también los resúmenes estadísticos para el cambio del valor inicial y el porcentaje de cambio del valor inicial en la evaluación posterior al valor inicial de cada uno de estos parámetros.

50 Para la proteinuria y el aclaramiento de la creatinina normalizada para el área superficial corporal, se realizará la comparación de los grupos de tratamiento en el cambio desde el valor inicial al mes 4, 8, 12, 16, y 20 tal como se describe para los parámetros secundarios cuantitativos de la eficacia. Se presentarán modelos similares para los

cambios desde el valor inicial al mes 4, 8, 12, 16, 20, y 24 en la creatinina sérica, albúmina de suero, y la fosfatasa alcalina sérica.

5 Al final del estudio, Los sujetos tratados con PDS mostraron una diferencia media en CrCl de  $-14,7 \pm 4,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vs  $-22,3 \pm 4,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en pacientes tratados con placebo (diferencia estimada de 7,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La Tabla 3 representa los datos de este estudio que muestran el cambio desde el valor inicial al final del estudio.

**Tabla 3**

PARÁMETRO	VALORES ESTADÍSTICOS	PDS (N= 89)	PLACEBO (N= 94)
Inicio	n	85	86
	Media (S.E)	79,34 (5,79)	72,86 (5,78)
	Mediana	66,61	53,24
	Intervalo	11,55 ; 265,73	9,43 ; 257,42
Cambio desde el final del estudio al valor inicial	n	85	86
	Media (S.E)	-14,68 (4,19)	-22,34 (4,07)
	Mediana	-11,35	-13,79
	Intervalo	-226,14 ; 123,11	-176,08 ; 28,78
	valor p	0,058	

10

*Estado de síndrome nefrótico: Progresión a y remisión*

Se define el síndrome nefrótico en este ejemplo como proteinuria intensa (proteína urinaria > 3 g/24 h) asociada con las dos siguientes características extrarrenales: 1) hipoalbuminemia (albúmina sérica < 3,4 g/dl) y 2) edema periférico mediante examen físico y/o uso de diuréticos para tratar el edema.

15

La progresión a síndrome nefrótico en sujetos sin síndrome nefrótico en el valor inicial se define como sigue: un aumento en la proteinuria de > 3 g/24 h (necesita ser ≤ 3 g/24 h en el momento inicial) y la incidencia de las dos características extrarrenales siguientes: 1) hipoalbuminemia (no presente en el valor inicial) y 2) edema y/o uso de diuréticos para tratar el edema (sin edema y sin uso de diuréticos en el momento inicial). Si los sujetos no cumplen los tres criterios al final del estudio, no se considerarán nefróticos a fines de los análisis del estudio. Si los sujetos progresan a ESRD/diálisis, y falta información tanto como en la albúmina sérica como en el edema, no se considerará que hayan progresado a síndrome nefrótico, pero la información sobre su deterioro se recogerá sin embargo en el análisis del criterio de valoración primario.

20

25

La remisión del síndrome nefrótico en sujetos con síndrome nefrótico en el valor inicial se define como sigue: una disminución en la proteinuria de ≤ 1 g/24 h (necesita ser > 3 g/24 h en el valor inicial) y una mejora en una de las dos siguientes características extrarrenales: 1) aumento en la albúmina sérica a ≥ 3,4 g/dl (si la albúmina sérica < 3,4 g/dl en el valor inicial o en cualquier otro momento durante el estudio) o 2) resolución del edema y/o la suspensión de diuréticos en respuesta a la mejora en el edema (si el edema era un síntoma que se presentaba o si el paciente utilizó diuréticos en el valor inicial o en cualquier otro momento durante el estudio).

30

*Hipotensión ortostática*

El sistema nervioso autónomo (SNA) se ve algunas veces afectado por la amiloidosis AA. Una disminución postural en la tensión arterial se define como una caída desde la posición supina a la posición de reposo de > 20 mmHg en la tensión arterial sistólica (SBP) o de 10 mmHg en la tensión arterial diastólica (DBP). Si la caída en la tensión arterial sistólica o diastólica se mantiene al menos 3 minutos, es un signo de disfunción del SNA. La tensión arterial se midió en las posiciones supina, en pie, y en pie transcurridos tres minutos en el momento del cribado, Valor inicial, visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20, y 24.

40

Las estadísticas descriptivas tales como el número y el porcentaje de sujetos en cada categoría (sí frente a no) se presenta por el grupo de tratamiento en cada visita del estudio en la población ITT. Se compararon los grupos de tratamiento utilizando el ensayo de asociación general CMH ajustado para el estado renal en el momento inicial.

45

*Esplenomegalia / Hepatomegalia*

Se define la esplenomegalia como un alargamiento del bazo. Se medirá el tamaño del bazo mediante examen físico en el cribado, Valor inicial, y visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20 y 24. Se mide en centímetros desde el margen del costado izquierdo a continuación en la línea de la axila anterior, utilizando una regla. Se toman las medidas cuando el sujeto está tumbado al final de la inspiración.

50

La hepatomegalia se define como un alargamiento del hígado. Se medirá el tamaño del hígado mediante examen físico en el cribado, Valor inicial, y visitas de los meses 4, 8, 12, 16, 20 y 24. Se mide en centímetros desde el margen

del costado derecho en la línea media de la clavícula, utilizando una regla. Se toman las medidas cuando el paciente está tumbado al final de la inspiración.

*Análisis farmacocinéticos*

5 En los ejemplos siguientes, los términos son como se define a continuación. Los parámetros farmacocinéticos se derivaron mediante el análisis compartimental utilizando WinNonlin® (Pharsight Corp., Mountain View, CA, EE.UU.).

- 10  $C_{m\acute{a}x}$  - la concentración máxima observada en plasma.
- $T_{m\acute{a}x}$  - el tiempo de incidencia de la  $C_{m\acute{a}x}$ .
- $ABC_{0-t}$  - el área bajo la concentración en plasma frente a la curva de tiempo desde el tiempo cero en el último tiempo de muestreo cuyas concentraciones estuvieron en o por encima del límite de cuantificación, calculado mediante la regla del trapecoide lineal.
- 15  $ABC_{\infty}$  - el área bajo las concentraciones en plasma frente a la curva de tiempo desde el tiempo cero hasta infinito, calculada desde  $ABC_{0-t} + (C_{last}/\lambda_z)$ , en el que  $C_{last}$  es la última concentración cuantificable observada y  $\lambda_z$  es la constante aparente de la velocidad terminal.
- $t_{1/2}$  - la semivida terminal aparente, calculada a partir del  $\ln 2/\lambda_z$

**Ejemplo 4:**

20 Se determinó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de PDS tras la única administración oral en voluntarios adultos masculinos sanos. Se determinó también el efecto de la alimentación en la farmacocinética de PDS. La primera parte del estudio es un estudio aleatorizado, doblemente enmascarado, controlado con placebo para evaluar el perfil farmacocinético de 6 únicas dosis de enjuague bucal de PDS en sujetos masculinos sanos. La segunda parte de este estudio es un estudio retrocruzado bilateral abierto para investigar el efecto de la alimentación sobre el perfil farmacocinético de una única dosis oral de PDS en condiciones de ayuno y alimento. Se recogieron muestras de sangre durante 36 horas tras la dosificación. Se determinaron las concentraciones en plasma de PDS utilizando métodos de HPLC validados. Se alcanzaron generalmente concentraciones máximas en plasma únicas tras la administración de dosis orales únicas de PDS 0,5 a 1 hora con posterioridad a la dosis y la semivida media ( $T_{1/2}$ ) oscila de 2 a 26 horas. La extensión de la exposición sistémica ( $ABC$  y  $C_{m\acute{a}x}$ ) a PDS aumenta con dosis crecientes. Este aumento es razonablemente proporcional a la dosis administrada. Además, existe una disminución en la velocidad y en la extensión de la biodisponibilidad sistémica cuando se administra PDS en condiciones de alimentación. No se debe proporcionar por tanto PDS de manera simultánea con una comida rica en grasa. En la Tabla 4 se muestran los resultados.

**Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de PDS que muestran una única administración oral de 100, 200, 400, 800, 1600 y 2400 mg a sujetos masculinos sanos y de 1600 mg a sujetos masculinos sanos (en estado de ayunas y alimentados)**

Dosificación	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)	$ABC_{0-t}$ (ng·h/ml)	$ABC_{\infty}$ (ng·h/ml)
<b>100 mg (n=6)</b>	99,5 (71,5-120)	1 (0,5-2,5)	240 (180-307)	419 (358-480)
<b>200 mg (n=5)</b>	164 (112-228)	1 (0,5-2)	626 (217-1186)	NC
<b>400 mg (n=5)</b>	1078 (167-2633)	0,5 (0,25-1)	1884 (751-3368)	2905 (1983-3828)
<b>800 mg (n=10)</b>	2867 (208-6068)	0,5 (0,25-1,5)	4844 (1060-8965)	4553 (3200-6285)
<b>1600 mg (n=5)</b>	4762 (1571-9862)	0,5 (0,25-0,5)	8411 (6313-14741)	NC
<b>2400 mg (n=5)</b>	6046 (1440-8802)	0,5 (0,5-0,5)	11986 (5421-16001)	12913 (7350-16050)
<b>En ayunas</b>				
<b>1600 mg (n=8)</b>	6455 (2403-10417)	0,5 (0,25-0,5)	11546 (6585-15776)	12807

Alimentados (comida rica en grasas)				
1600 mg (n=8)	563 (228-1321)	2,25 (0,5-4)	4014 (2767-4608)	6320 (4394-9761)

Los valores son el promedio con los intervalos (es decir, los valores mínimos y máximos para los individuos) en paréntesis, excepto para T<sub>máx</sub>, que es la mediana.  
 NC: No calculado

**Ejemplo 5:**

5 Se determinó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de PDS tras la administración de múltiples dosis orales en voluntarios adultos masculinos sanos. Se trata de un estudio aleatorizado doblemente enmascarado, controlado por placebo para evaluar el perfil farmacocinético de dosis únicas y repetidas orales de PDS a 400, 800 y 1600 mg en sujetos masculinos sanos. Se administró PDS como una única dosis oral a sujetos masculinos sanos a 400, 800 y 1600 mg en los días 1 y 7. Tras la única administración oral en el día 1, se administró PDS en los días 2, 3, 4, 5 y 6 a 400, 800 y 1600 mg cuatro veces al día, o 1600 mg tres veces al día. Se recogieron muestras de sangre a lo largo de 24 horas después de la dosis en el Día 1, antes de la primera y la última dosis en los días 2 a 6, y después de 48 horas tras la dosis final en el día 7. Se determinaron las concentraciones en plasma de PDS utilizando métodos de HPLC validados. Se alcanzaron concentraciones máximas en plasma tras la administración de dosis orales únicas y repetidas de PDS en el intervalo de tiempo comprendido entre 0,25 a 1 hora posterior a la dosis. La semivida media (T<sub>1/2</sub>) oscila de 5 a 20 horas tras una dosificación única o múltiple. La acumulación tras la dosificación múltiple es consistente con la T<sub>1/2</sub> y la frecuencia de dosificación. La extensión de la exposición sistémica (ABC<sub>0-t</sub> y C<sub>máx</sub>) a PDS aumenta con el aumento de la dosis y este aumento en la exposición sistémica es aproximadamente proporcional a la dosis administrada. En la Tabla 5 se muestran los resultados.

20 **Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de PDS tras múltiples dosis orales de 400, 800 y 1600 mg a sujetos masculinos sanos**

Dosis	C <sub>máx</sub> (ng/ml)		T <sub>máx</sub> (h)		ABC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	
	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7	Día 1	Día 7
400 mg cuatro veces al día (n=6)	496 (150-1437)	995 (425-2245)	1,0 (0,5-3,0)	0,25 (0,25-1,0)	1593 (751-2646)	10498 (2357-26748)
800 mg cuatro veces al día (n=6)	2680 (1000-7767)	1675 (913-2602)	0,25 (0,25-0,50)	0,25 (0,25-1,50)	5182 (2384-10260)	19938 (11675-29457)
1600 mg tres veces al día (n=6)	2892 (708-7538)	4893 (1601-11370)	0,375 (0,250-0,500)	0,5 (0,25-0,5)	7093 (3919-12163)	25797 (8686-34390)
1600 mg cuatro veces al día (n=6)	2797 (387-6416)	5476 (1919-10972)	0,5 (0,25-24)	0,25 (0,25-0,5)	8305 (4227-15418)	24474 (11002-58509)

Los valores son el promedio con los intervalos (es decir, los valores mínimos y máximos para los individuos) en paréntesis, excepto para T<sub>máx</sub>, que es la mediana.

NC: No calculado

en el día 1 corresponde a los parámetros tras una única administración oral.

El día 7 corresponde a los parámetros tras la administración oral repetida.

**Ejemplo 6:**

25 Se determinó la seguridad, eficacia y farmacocinética de PDS tras la administración oral única y múltiple en sujetos con amiloidosis AA. Se trata de un estudio multicéntrico multinacional, aleatorizado, doblemente enmascarado, controlado por placebo, de diseño paralelo para evaluar el perfil farmacocinético de dosis únicas y repetidas orales de PDS. La

dosificación depende de la gravedad de la insuficiencia renal en un sujeto: sujetos que tienen un aclaramiento de la creatinina (CICr) > 80 ml/min y que reciben 1200 mg dos veces al día; para la CICr entre 30 y 80 ml/min, el sujeto recibe 800 mg dos veces al día; y para la CICr entre 20 y 30 ml/min, el sujeto recibe 400 mg dos veces al día. Si la CICr disminuye hasta el siguiente nivel de intervalo inferior, el régimen de la dosis se ajusta de acuerdo con ello. Se administró PDS como una única dosis oral para un subconjunto de pacientes con amiloidosis AA en el mes 0 y 24 visitas. Tras la administración única en el mes 0, se administró PDS dos veces al día durante 24 meses. Se recogieron muestras de sangre a lo largo de 24 horas después de la dosis en el mes 0 y 24, y a lo largo de 8 horas tras las dosis en las visitas de los meses 4, 8, 12. Se determinaron las concentraciones en plasma de PDS utilizando métodos de HPLC validados. Tras la administración de múltiples dosis orales de PDS, el intervalo de acumulación a través de los sujetos es de 1,75 a 3,44. Basándose en el factor de acumulación, la  $T_{1/2}$  media calculada es de 15 horas en un intervalo de 10 a 24 horas. En la Tabla 6 se muestran los resultados.

**Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de PDS tras la administración oral única (mes 0) y múltiple (mes 24) de PDS a pacientes con amiloidosis AA**

Dosificación	C <sub>máx</sub> (ng/ml)		T <sub>máx</sub> (h)		ABC <sub>(0-12)</sub> (ng*h/ml)		ABC <sub>(0-last)</sub> (ng*h/ml)	
	Mes 0	Mes 24	Mes 0	Mes 24	Mes 0	Mes 24	Mes 0	Mes 24
400	841 (580-1101) n=2	2157 (1482-2572) n=3	3 (3-3) n=2	1.83 (0,5-3) n=3	7414 (4479-10358) n=2	17557 (13315-25724) n=3	11689 (6486-16893) n=2	25699 (13315-42751) n=3
800	812 (313-1177) n=5	1897 (1114-2961) n=4	2,95 (0,75-7,98) n=5	1,85 (0,75-3) n=4	5948 (2354-10319) n=5	13692 (8265-22368) n=4	9809 (3324-19359) n=5	21171 (11399-37734) n=4
1200	867 (420-1423) n=4	637 (NA) n=1	0,69 (0,5-1) n=4	0,68 (NA) n=1	4208 (2311-6688) n=4	4928 (NA) n=1	5633 (2707-10078) n=4	9144 (NA) n=1

Los valores son el promedio con los intervalos (es decir, los valores mínimos y máximos para los individuos) en paréntesis.  
 El mes 0 corresponde a los parámetros tras una única dosis oral.  
 El mes 24 corresponde a los parámetros tras dosis orales repetidas.  
 n = número de pacientes en cada grupo de dosis  
 NA = No Aplicable

**Ejemplo 7:**

Se describe a continuación un ejemplo de una formulación de una cápsula de 400 mg de una sal disódica de ácido 1,3 propanodisulfónico.

Se fabricaron cápsulas de 400 mg de una sal disódica del ácido 1,3 propanodisulfónico fabricadas rellenas de cápsulas de gelatina dura opaca blanca n° 0 con cápsulas opacas de gelatina dura con un polvo blanco comprendido por 400 mg de sal disódica del ácido 1,3 propanodisulfónico y 40 mg de excipientes.

Materia prima	Calidad	Función	Etiqueta (mg/unidad)	%
Sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico (PDS)	MHS *	p. activo	400,0	90,9
Lactosa monohidratada (316 Fast-Flo)	NF	diluyente	37,8	8,6
Estearato de magnesio	NF	lubricante	2,2	0,5
<b>Subtotal</b>			<b>440,0</b>	<b>100,0</b>
Cápsulas de gelatina dura n° 0	MHS *	cápsula	96,0	
<b>Total</b>			<b>536,0</b>	
*MHS - Manufacturer House Standard				

**Ejemplo 8:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con ácido 1,2-etanodisulfónico como principio activo.

**Ejemplo 9:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con 1,2-etanodisulfonato de sodio como principio activo.

**Ejemplo 10:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con 1,2-etanodiol bis (hidrogenosulfato) como principio activo.

**Ejemplo 11:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con una sal disódica del disulfato de 1,2-etanodiol como principio activo.

**Ejemplo 12:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con 1,3-propanodiol bis (hidrogenosulfato) como principio activo.

**Ejemplo 13:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con una sal disódica del disulfato de 1,3-propanodiol como principio activo.

**Ejemplo 14:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con ácido 2-sulfometil-1,4-butanodisulfónico como principio activo.

**Ejemplo 15:**

Se formula una composición farmacéutica tal como se describe en el Ejemplo 7 con una sal trisódica del ácido 2-sulfometilbutano-1,4-disulfónico como principio activo.

**EQUIVALENTES**

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de discernir usando solamente experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de los procedimientos específicos descritos en el presente documento.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la proteína amiloide en un sujeto, en donde el ácido 1,3-propanodisulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra a una dosificación de aproximadamente 1200 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de >80 ml/min, una dosificación de aproximadamente 800 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de entre aproximadamente 30 y 80 ml/min o una dosificación de aproximadamente 400 mg dos veces al día para un índice de aclaramiento de la creatinina de entre aproximadamente 20 y 30 ml/min.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal disódica del ácido 1,3-propanodisulfónico.
- 15 3. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la enfermedad relacionada con la proteína amiloide es la amiloidosis AA.
- 25 5. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la formulación farmacéutica es para administrarse sin alimentos.
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la administración sin alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad de aproximadamente un 25 % o más en comparación con la administración con alimento.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la formulación se administra al menos 1 o 2 horas antes o después de cualquier comida.
- 30 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la formulación se administra al menos 1 hora antes de una comida o al menos 2 horas después de una comida.

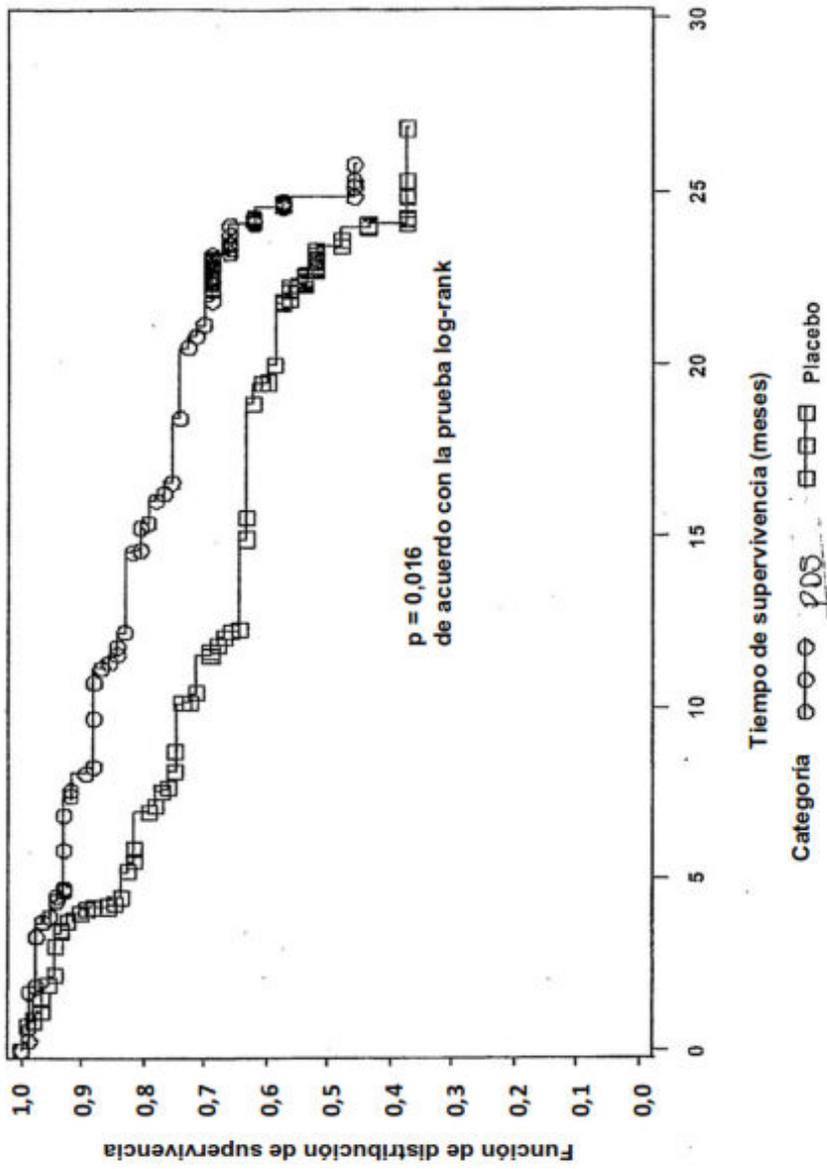


Figura 1

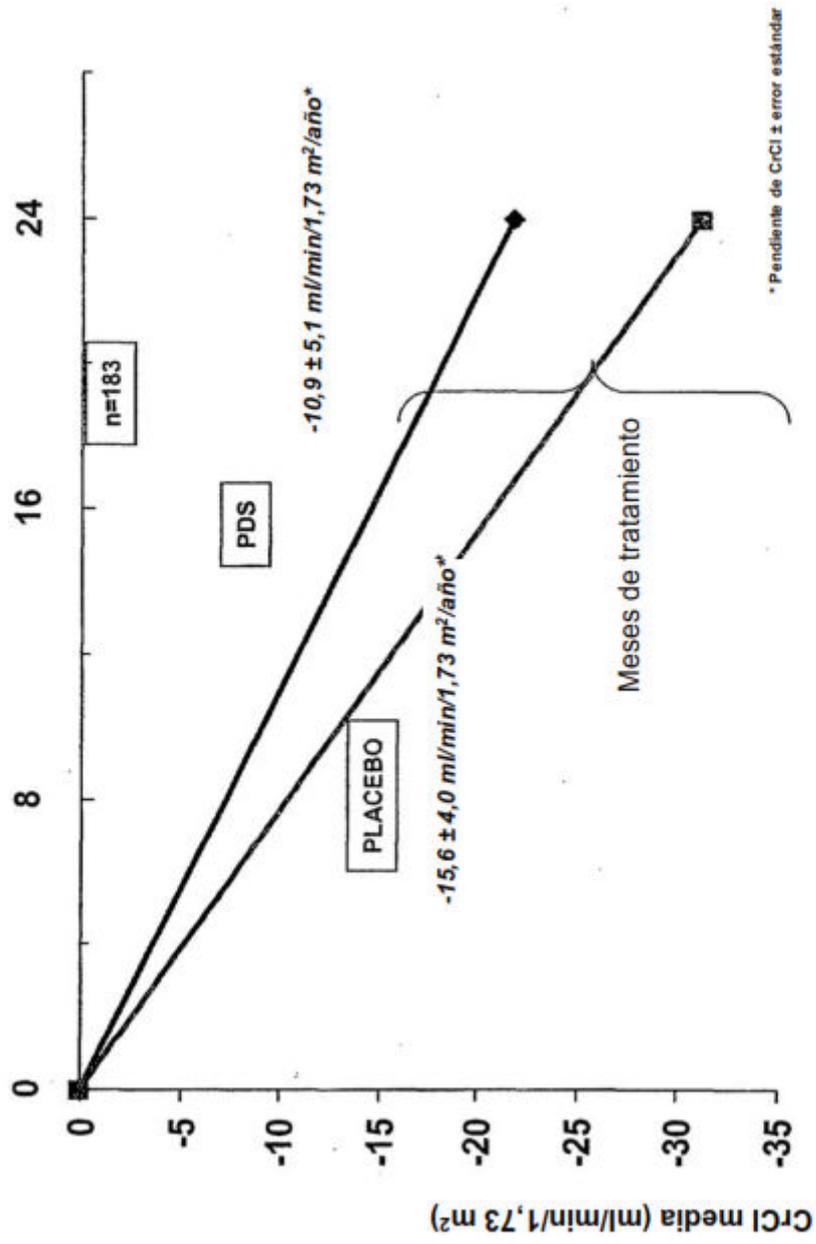


Figura 2

TIEMPO HASTA UNA DISMINUCIÓN DEL 50% EN EL ACLARAMIENTO DE CREATININA  
POBLACIÓN ITT

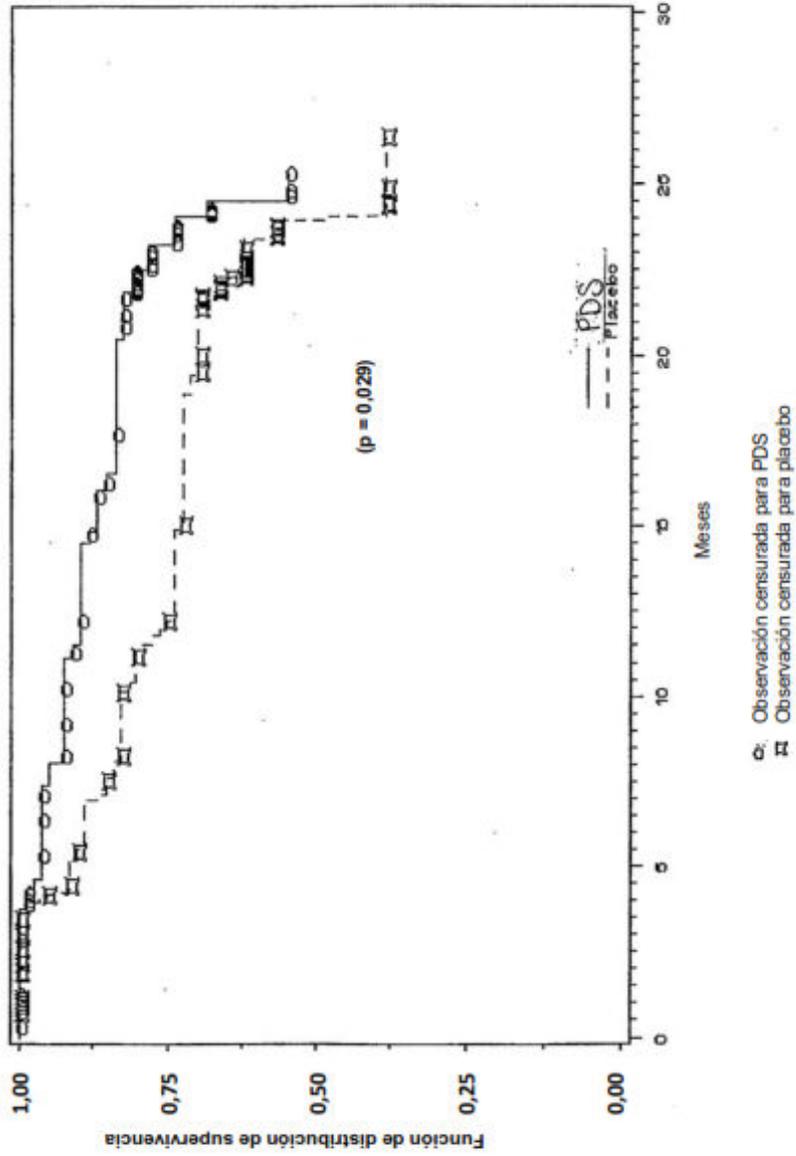


Figura 3

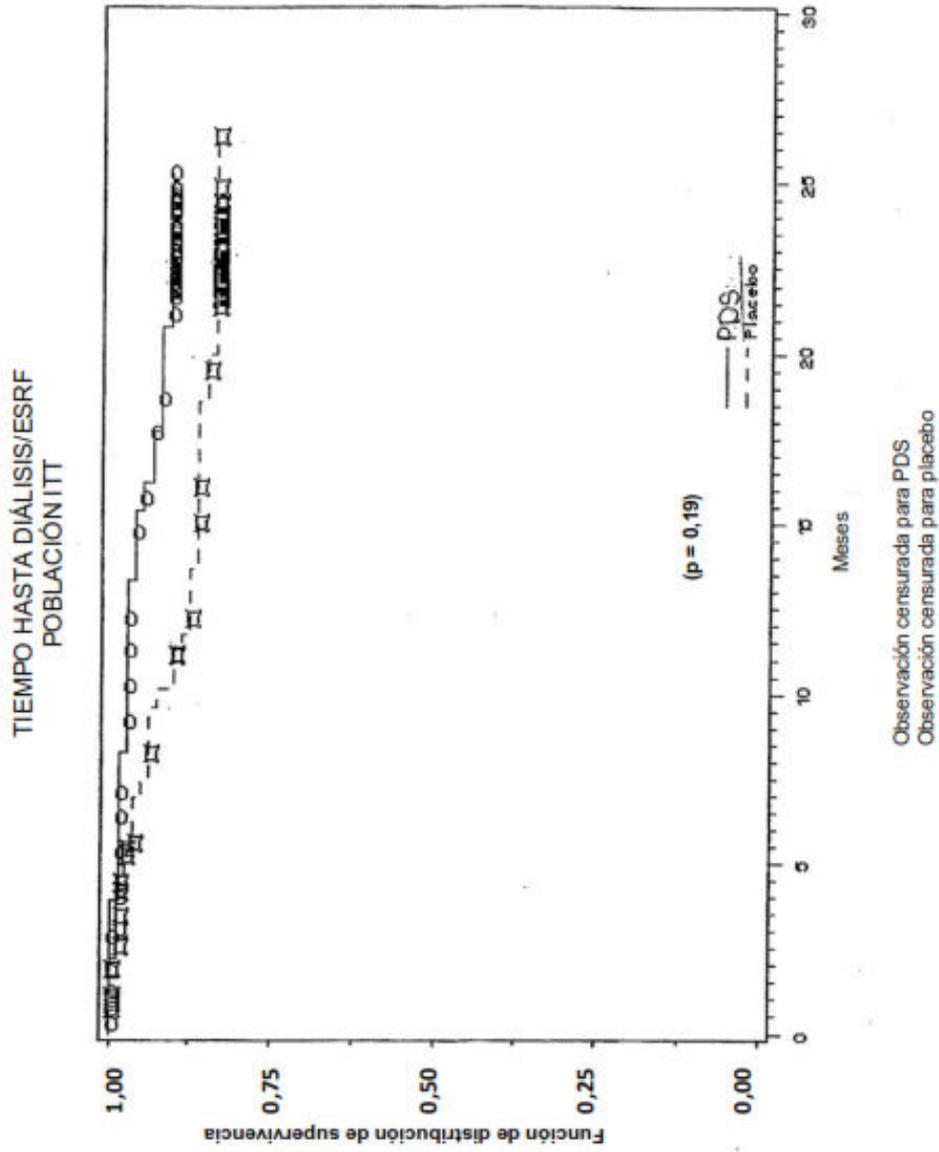


Figura 4