

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 927**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/426** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2012 E 12736674 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2665477**

54 Título: **Composiciones de liberación modificada de epalrestat o un derivado del mismo y métodos para el uso de las mismas**

30 Prioridad:

**20.01.2011 US 201161434637 P**

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

**11.01.2016**

73 Titular/es:

**BIONEVA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
1 Nichols Place  
Cambridge, MA 02138, US**

72 Inventor/es:

**KALOFONOS, ISABEL;  
CARON, JUDY y  
MARTIN-DOYLE, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 555 927 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

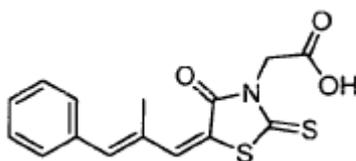
Composiciones de liberación modificada de epalrestat o un derivado del mismo y métodos para el uso de las mismas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas de liberación modificada de epalrestat y a métodos de tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, incluyendo la diabetes y las complicaciones diabéticas, mediante la administración de las composiciones a pacientes que lo necesiten.

**Antecedentes de la invención**

10 El epalrestat, (ácido 5-((1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropeniliden]-2-oxo-4-tioxo-3-tiazolidinacético), representado a continuación, es un inhibidor de la aldosa reductasa. La preparación y la actividad farmacológica de epalrestat se describen en la Patente de Estados Unidos N° 4.831.045. El epalrestat ha sido descrito previamente como útil para tratar diversas enfermedades, incluyendo la diabetes y complicaciones diabéticas, así como para proporcionar cardioprotección en pacientes no diabéticos.



Epalrestat

15 El epalrestat tiene una indicación positiva para el tratamiento de la neuropatía diabética, y ha sido descrito como útil para el tratamiento de otras complicaciones diabéticas, incluyendo, por ejemplo, retinopatía diabética, nefropatía diabética, miocardiopatía diabética, gastroparesia diabética, microangiopatía diabética, y macroangiopatía diabética en los mamíferos.

20 El epalrestat es útil también para proporcionar cardioprotección a sujetos que pueden no estar sufriendo de diabetes, y como neuroprotector o tratamiento para trastornos neurológicos o neurodegenerativos. La actividad terapéutica del epalrestat en varias enfermedades ha sido demostrada en la literatura clínica. Por ejemplo, véase Machii H. et al. (1996). Gendai Iryo, v. 28, p. 1273; Miyamoto S. et al. (1986). Gendai Iryo, v. 18 (Extra Issue HI), p. 82; Goto Y. et al. (1990). Journal of Clinical and Experimental Medicine, v. 152, p. 405; Nakano K. et al. (1990). Journal of Clinical and Experimental Medicine, v. 152, p. 137; Okamoto H. et al. (2003). Internal Medicine, v. 42, pp. 655-664; Hamada Y. et al. (2000). Diabetes Care, v. 23, pp. 1539-44; Goto Y. et al. (1993). Diabet Med, v. 10(suppl 2), pp. S39-43; Goto Y. et al. (1995). Biomed Pharmacother, v. 49, pp. 269-277; Uchida K. et al. (1995). Clin Ther, v. 17, pp. 460-466; Hotta N. et al. (1996). J Diabetes Complications, v. 10, pp. 168-172; Hotta N. et al. (2006). Diabetes Care, v. 29, pp. 1538-1544; Matsuoka K. et al. (2007). Diabetes Res Clin Pract, v. 77(suppl I), pp. S263-268; Nakayama M. et al. (2001). Diabetes Care, v. 24, pp. 1093-1098; Baba M. (2003). Journal of the Peripheral Nervous System, v. 8, p. 170; Yasuda H. et al. (2000). Diabetes Care, v. 23, p. 705; Ikeda T et al. (1999). Diabetes Research and Clinical Practice, v. 43, pp. 193-198; Katayama M. et al. (1995). Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control, v. 97, p. 81; y Misawa S. et al. (1996). Neurology, v. 66, pp. 1545-1549.

**Sumario de la invención**

35 En la actualidad, se prescribe epalrestat como una formulación de liberación inmediata, y por lo tanto se debe administrar tres veces al día.

40 Con el fin de proporcionar una forma eficaz de epalrestat una vez al día, existe la necesidad de propuestas de formulación única que proporcione los efectos terapéuticos deseados a la vez que reduzca al mínimo, si no elimina, los efectos secundarios indeseados. Por consiguiente, en una realización, la composición de epalrestat de liberación modificada de la invención proporciona una concentración mínima de epalrestat en sangre ( $C_{min}$ ) en estado estacionario por encima de la concentración mínima terapéuticamente eficaz en sangre. En otra realización, la composición de epalrestat de liberación modificada proporciona una concentración máxima de epalrestat en sangre ( $C_{max}$ ) en estado estacionario por debajo de la concentración máxima tóxica en sangre durante el período de tratamiento.

45 Se describe aquí una composición farmacéutica que comprende una formulación de liberación modificada de epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, que mantiene un adecuado perfil de concentración

plasmática de epalrestat con el tiempo para tratar con eficacia a un paciente que lo necesite, utilizando la administración una vez al día.

En una realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición de liberación modificada, en una realización, es una composición de liberación sostenida, de liberación controlada, de liberación bi-modal o de liberación retardada. En una realización, el epalrestat se selecciona entre isómero 1 de epalrestat, isómero 2 de epalrestat, isómero 3 de epalrestat o isómero 4 de epalrestat. En una realización, la composición farmacéutica de liberación modificada de epalrestat comprende un derivado de epalrestat farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, el derivado es diepalrestat hidrógeno colina o diepalrestat hidrógeno betaína.

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada de epalrestat. En esta realización, la composición farmacéutica de liberación modificada proporciona la misma o sustancialmente la misma biodisponibilidad del epalrestat, o al menos aproximadamente el 70 % de biodisponibilidad del epalrestat, o al menos aproximadamente el 75 % de biodisponibilidad del epalrestat, o al menos aproximadamente el 80 % de biodisponibilidad del epalrestat, o al menos aproximadamente el 85 % de biodisponibilidad del epalrestat en comparación con la biodisponibilidad del epalrestat obtenida a partir de una composición de liberación inmediata. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende una sal cristalina de epalrestat. Todavía en otra realización, la sal cristalina es una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra o una sal de 1-(2-hidroxietyl)pirrolidina anhidra.

Sin embargo, otra realización de la invención se dirige a un método para tratar la diabetes o una complicación diabética en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, se administra al sujeto la composición una vez al día, dos veces a la semana, tres veces a la semana o cuatro veces a la semana. En una realización, la complicación diabética se selecciona del grupo que consiste en neuropatía diabética, nefropatía diabética, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesia diabética, cataratas, úlceras del pie, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, altos niveles de glucosa en sangre y altos niveles de HbA1c.

Otra realización de la invención se dirige a un método para inhibir la aldosa reductasa en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, se administra al sujeto la composición una vez al día, dos veces a la semana, tres veces a la semana o cuatro veces a la semana. En una realización, la composición farmacéutica administrada al sujeto que lo necesite comprende el isómero 1 de epalrestat, por ejemplo, diepalrestat hidrógeno colina. En otra realización, la composición farmacéutica comprende una sal cristalina de epalrestat. En una realización adicional, la sal cristalina es una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra o una sal de 1-(2-hidroxietyl)pirrolidina anhidra.

Se proporciona también en la presente memoria un método para el tratamiento de la isquemia del tejido cardíaco en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición de liberación modificada es una composición de liberación sostenida, de liberación retardada, de liberación bi-modal o de liberación controlada. En una realización, la composición farmacéutica administrada al sujeto que lo necesita comprende diepalrestat, isómero 1 de epalrestat, por ejemplo, diepalrestat hidrógeno colina. En otra realización, la composición farmacéutica administrada al sujeto que lo necesita comprende una sal cristalina de epalrestat. En una realización adicional, la sal cristalina es una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra o una sal de 1-(2-hidroxietyl)pirrolidina anhidra.

#### 45 **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 es un gráfico que muestra la disolución de un comprimido de la presente invención en comparación con un perfil de liberación previsto (target) de 24 h.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra la disolución de comprimidos de la presente invención en comparación con un perfil de liberación previsto de 24 h.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra la disolución de comprimidos de la presente invención en comparación con un perfil de liberación previsto de 18 h.

La Fig. 4 es un gráfico que muestra la disolución de comprimidos de la presente invención en comparación con un perfil de liberación previsto de 18 h.

La Fig. 5 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de comprimidos de 150 mg y 300 mg de diepalrestat de la presente invención en comparación con un perfil de liberación previsto.

### Descripción detallada de la invención

#### Definiciones

- 5 "Epalrestat" se refiere al inhibidor de la aldosa reductasa que tiene la fórmula molecular  $C_{15}H_{13}NO_3S_2$  y el nombre según la IUPAC de ácido 2-[5-[3-ciclohexil-2-metilprop-2-eniliden]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidinil]acético. A menos que se indique otra cosa, epalrestat se refiere a uno de los isómeros de epalrestat indicados en esta memoria, o a una combinación de los mismos. Adicionalmente, diepalrestat, un "derivado de epalrestat" y un "derivado de epalrestat farmacéuticamente aceptable" también están englobados en el término "epalrestat."
- 10 Un derivado de epalrestat farmacéuticamente aceptable engloba cocrystalos, sales, ácidos libres, profármacos (por ejemplo, ésteres), polimorfos, y solvatos de epalrestat. Los expertos en la técnica deben entender que las diversas formas de los derivados de epalrestat farmacéuticamente aceptables no se excluyen entre sí. Es decir, un derivado de epalrestat farmacéuticamente aceptable puede estar en dos o más formas simultáneamente. Por ejemplo, una sal y/o profármaco de epalrestat farmacéuticamente aceptable también puede existir en una forma de solvato. Las sales
- 15 cristalinas de epalrestat, los solvatos, los profármacos, y las combinaciones de los mismos son derivados de epalrestat farmacéuticamente aceptables.

Un "isómero" de compuesto X, como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto con la misma fórmula molecular que el compuesto X, que tiene una fórmula estructural diferente. Los "estereoisómeros" tienen la misma estructura de enlaces, pero diferente posicionamiento geométrico de los átomos y/o grupos funcionales.

- 20 La "isomería cis-trans" es una forma de estereoisomería que describe la orientación de los átomos y/o grupos funcionales alrededor de un doble enlace. Un isómero "cis" significa que los átomos y/o grupos funcionales están en el mismo lado del doble enlace, mientras que un isómero "trans" tiene los átomos y/o dobles enlaces en lados opuestos del doble enlace. El sistema cis/trans para nombrar a los isómeros no es efectivo cuando hay más de dos sustituyentes diferentes sobre un doble enlace, y por lo tanto, se utiliza la notación E/Z. Z (del alemán *zusammen*)
- 25 significa juntos y se corresponde con el término *cis*; mientras que E (del alemán *entgegen*) significa opuesto, y se corresponde con el término *trans*.

- La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que se consideran generalmente como seguros. En particular, los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en la práctica de esta invención son fisiológicamente tolerables y normalmente no producen una reacción alérgica o desfavorable similar (por ejemplo, molestias gástricas, mareos) cuando se administran a un sujeto. Preferiblemente, como se
- 30 utiliza en esta memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora de la agencia gubernamental apropiada o listado en la Farmacopea de Estados Unidos o en otra farmacopea generalmente reconocida, para uso en animales, y más particularmente en los seres humanos.

- Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente seguro, no tóxico y no es ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.
- 35

- El término "tratar" incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos del estado, trastorno o afección patológica a desarrollar en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección patológica, pero que todavía no experimenta ni presenta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección patológica; (2) inhibir el estado, trastorno o afección patológica (es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o de una recaída de la misma en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (3) aliviar la afección (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un sujeto a ser tratado o es estadísticamente significativo o es al menos perceptible para el sujeto o para el médico.
- 40
- 45

- Un "trastorno neurológico" como se utiliza en la presente memoria significa una aberración de la actividad clínicamente normal de las células neuronales (es decir, deterioro de la actividad de las células neuronales) e incluye, a modo de ejemplo solamente, enfermedades neurodegenerativas (del CNS (sistema nervioso central) y/o del PNS (sistema nervioso periférico)), neuropatías asociadas con toxicidad (neurotoxicidad), tal como la quimioterapia (es decir, neuropatía motora inducida por vincristina o cisplatino) y el consumo de alcohol, enfermedades neurológicas mediadas por el sistema inmunitario, tales como la esclerosis múltiple (MS) y el síndrome de Guillain-Barre, neuropatías hereditarias tales como neuropatías de Charcot-Marie-Tooth (véase Lebo et al. (1992) *Am. J. Hum. Genet.*, v. 50, pp 42-55), lesiones debidas a traumatismos, y deterioro de funciones debido a la senectud.
- 50
- 55

"Cantidad eficaz" significa una cantidad de epalrestat en una composición de liberación modificada de la presente invención suficiente para producir la respuesta terapéutica deseada. La respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un usuario o clínico reconocerán como una respuesta eficaz a la terapia. Además está dentro de la experiencia de los expertos en la técnica determinar una duración apropiada del tratamiento, la dosis apropiada, y cualquier combinación potencial de tratamientos, en base a una evaluación de la respuesta terapéutica.

El término "sujeto" incluye seres humanos y otros mamíferos, como animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos).

El término "sales" puede incluir sales de adición de ácido o sales de adición de bases libres. Las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, del carboxilo terminal del aminoácido o péptido) incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sales de sodio, de potasio y de cesio, por ejemplo sales de sodio o de potasio anhidras; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales de aminas orgánicas tales como trietilamina, guanidina y sales de guanidina N-sustituida, acetamidina y acetamidina N-sustituida, piridina, pirrolidina, picolina, etanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, y sales de N,N'-dibenciletilendiamina. Las sales farmacéuticamente aceptables (de centros de nitrógeno básico) incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como sales trifluoroacetato y maleato; sulfonatos tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, sulfonato de alcanfor y naftalenosulfonato; y sales de aminoácidos tales como las sales de arginato, gluconato, galacturonato, alaninato, asparginato y glutamato (véase, por ejemplo, Berge, et al. (1977). "Pharmaceutical Salts," J. Pharma. Sci., V. 66, p. 1).

Como se usa en la presente memoria, "solvato" significa un complejo formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del agente activo de la presente invención), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto (el agente activo de la presente invención) con una o más moléculas de disolvente. En una realización, el solvato es un hidrato. Los ejemplos de hidrato incluyen, pero no se limitan a, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, hexahidrato, etc. El solvato/hidrato se forma normalmente por hidratación que es parte de la preparación del presente compuesto o a través de la absorción natural de humedad por el compuesto anhidro de la presente invención.

El término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto farmacéuticamente activo en el que el propio precursor puede ser o no ser farmacéuticamente activo, pero, después de la administración, se convertirá, ya sea metabólicamente o de otra manera, en el compuesto farmacéuticamente activo o fármaco de interés. Por ejemplo, el profármaco puede ser una forma éster o una forma éter de un compuesto farmacéuticamente activo. Se han preparado y divulgado varios tipos de profármacos para una variedad de productos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Bundgaard, H. and Moss, J. (1989). J. Pharm. Sci., V. 78, pp. 122-126. Por lo tanto, los expertos en la técnica saben cómo preparar estos profármacos con técnicas comúnmente empleadas en la síntesis orgánica.

El término "éster" significa cualquier éster de un compuesto de la presente memoria en el que cualquiera de las funciones -COOH de la molécula se reemplaza por una función -COOR, en la que el resto R del éster es cualquier grupo que contiene carbono que forma un resto éster estable, incluyendo pero sin limitarse a alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo y derivados sustituidos de los mismos. Los ésteres hidrolizables de los presentes compuestos son los compuestos cuyos carboxilos están presentes en la forma de grupos éster hidrolizables. Es decir, estos ésteres son farmacéuticamente aceptables y se pueden hidrolizar hasta el ácido carboxílico correspondiente *in vivo*. Estos ésteres pueden ser los convencionales, incluyendo ésteres de alcanoiloxialquilo inferiores, por ejemplo, ésteres de pivaloiloximetilo y 1-pivaloiloxietilo; ésteres de alcoxicarbonilalquilo inferiores, por ejemplo, ésteres de metoxicarboniloximetilo, 1-etoxicarboniloxietilo, y 1-isopropilcarboniloxi; ésteres de alcoximetilo inferiores, por ejemplo, ésteres de metoximetilo, ésteres de lactonilo, ésteres de cetobenzofurano, ésteres de cetotobenzofurano; ésteres de alcanoilaminometilo inferior, por ejemplo, ésteres de acetilaminometilo. También se pueden utilizar otros ésteres, tales como los ésteres de bencilo y ésteres de ciano y metilo. Otros ejemplos de estos ésteres incluyen: (ésteres de 2,2-dimetil-1-oxipropiloxi)metilo; ésteres de (1RS)-1-acetoxietilo, ésteres de 2-[(2-metilpropiloxi)carbonil]-2-pentenilo, ésteres de 1-[[[(1-metil-etoxi)carbonil]oxi]etilo]; ésteres de isopropiloxicarboniloxietilo, ésteres de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, ésteres de 1-[[[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo]; ésteres de 3,3-dimetil-2-oxobutilo. Es claro para los expertos en la técnica que se pueden formar ésteres hidrolizables de los compuestos de la presente invención en los carboxilos libres de dichos compuestos utilizando métodos convencionales. Los ésteres incluyen ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de isopropiloxicarboniloxietilo y ésteres de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

El término "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéutico activo," a menos que se indique específicamente, se debe entender que se refiere a la porción de epalrestat de la formulación de liberación modificada, descrita en la presente memoria.

Composiciones de la invención

La presente invención se dirige a nuevas composiciones farmacéuticas de liberación modificada de epalrestat o derivados de epalrestat, o una combinación de los mismos. Una "composición farmacéutica de liberación modificada", como se utiliza aquí, se refiere a un tipo de composición farmacéutica en la que el ingrediente farmacéutico activo ("API", es decir, epalrestat o derivado de epalrestat) no se libera inmediatamente. Por lo tanto, una composición farmacéutica de liberación modificada de epalrestat se puede administrar con menos frecuencia que una composición de liberación inmediata de epalrestat. Sin embargo, la composición de liberación modificada todavía alcanza la farmacocinética necesaria para tratar las indicaciones y enfermedades tratables por la formulación homóloga de liberación inmediata. Por ejemplo, en una realización, la composición de liberación modificada de la invención libera epalrestat durante un período de tiempo de 15 h, o un período de tiempo de 18 h, o un período de tiempo de 24 h.

Las composiciones de liberación sostenida, retardada, prolongada, bi-modal y controlada están cada una englobadas en el término "liberación modificada". Una composición farmacéutica de liberación controlada se caracteriza por una liberación de orden cero (es decir, el epalrestat o derivado de epalrestat se libera a lo largo del tiempo independientemente de la concentración). Las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida se caracterizan por la liberación lenta de epalrestat o del derivado de epalrestat durante un cierto período de tiempo. Una composición de liberación sostenida puede ser o puede no ser una composición de liberación controlada. Las composiciones de liberación retardada se caracterizan por un lapso de tiempo entre la administración de la composición, y la liberación del API (es decir, epalrestat o derivado de epalrestat) desde la composición. Las composiciones de liberación prolongada permiten una mayor reducción en la frecuencia de administración del API, en comparación con las composiciones de liberación convencional (es decir, de liberación inmediata).

En la presente memoria se proporciona una formulación de epalrestat mejorada con una duración prolongada de acción que alcanza concentraciones plasmáticas estables, prolongadas, y con una disminución de la frecuencia de administración. La administración una vez al día de epalrestat o sus derivados es ventajosa con respecto a la administración tres veces al día en términos tanto de adherencia del paciente al tratamiento como de reducción de los sucesos adversos, proporcionando así un mejor tratamiento de las afecciones para las que está indicado el epalrestat o sus derivados.

Una reducción en la frecuencia de la administración diaria de un medicamento particular se ha asociado con mejores resultados clínicos en pacientes con diabetes y con otras numerosas afecciones, como se describe en la técnica. Por ejemplo, véase, Shi L et al. (2007). Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, v 7, pp 187-202; Fukioka K, et al. (2003). Clinical Therapeutics, v 25, pp 515 a 529; y Scherthner G. (2010). Diabetic Medicine, v. 7, pp 739-743. La administración una vez al día de epalrestat o sus derivados, puede dar lugar por tanto, a mejores resultados clínicos en los pacientes que reciben el medicamento, debido a los efectos positivos sobre la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

En una realización, la composición de epalrestat de liberación modificada de la invención proporciona la misma o sustancialmente la misma biodisponibilidad de epalrestat (esto es, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo), que la biodisponibilidad de epalrestat proporcionada por una composición de epalrestat de liberación inmediata. En una realización adicional, el tiempo hasta la  $C_{max}$  (es decir,  $t_{max}$ ) para la composición de liberación modificada se prolonga, en comparación con una composición de liberación inmediata. En otra realización adicional, el tiempo hasta la  $C_{max}$  (es decir,  $t_{max}$ ) para la composición de liberación modificada se prolonga en aproximadamente 1 h, aproximadamente 2 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 4 h, aproximadamente 5 h, aproximadamente 6 h o aproximadamente 7 h, en comparación con una composición de epalrestat de liberación inmediata.

En otra realización, la composición de epalrestat de liberación modificada de la invención proporciona al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 65 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 % o al menos aproximadamente 95 % de biodisponibilidad de epalrestat (esto es, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo), con respecto a la biodisponibilidad de epalrestat proporcionada por una composición de epalrestat de liberación inmediata.

Como se ha indicado anteriormente, en una realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de epalrestat de liberación modificada. Cuando se administra epalrestat como una dosis de 50 mg de liberación inmediata a voluntarios adultos sanos, los parámetros farmacocinéticos incluyen una  $C_{max}$  de 3,9  $\mu\text{g/mL}$  en un  $t_{max}$  de 1,05 horas, un  $t_{1/2}$  de 1,8 horas, y una  $AUC_{0-\infty}$  total de 6,4  $\text{g/mL.hora}$ . Los niveles plasmáticos de epalrestat caen rápidamente después de la administración de comprimidos de 50 mg de epalrestat ácido libre, y llegan a 0,37  $\mu\text{g/mL}$  4 horas después de la administración (Machii H. et al. Gendai Iryo 1996; 28:1273). En una realización, las composiciones de epalrestat de liberación modificada proporcionadas en esta memoria proporcionan una  $C_{max}$  igual o sustancialmente igual a la de una composición de epalrestat de liberación inmediata. En otra realización, una composición de epalrestat de liberación modificada de la presente invención proporciona una  $C_{max}$  que es al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 100

%, al menos el 110 %, o al menos el 120 % de la  $C_{max}$  proporcionada por una composición de epalrestat de liberación inmediata.

5 La composición de epalrestat de liberación modificada proporcionada en esta memoria es adecuada para administración una vez al día, de tal modo que la administración una vez al día de la composición farmacéutica proporciona niveles de epalrestat en sangre en estado estacionario que son comparables a las concentraciones plasmáticas de epalrestat en estado estacionario alcanzadas con la administración tres veces al día de comprimidos de liberación inmediata de 50 mg de epalrestat ácido libre. La composición proporcionada en esta memoria puede incluir epalrestat, o un derivado de epalrestat.

10 Aunque en una realización, la composición de epalrestat de liberación modificada se administra una vez al día, la invención no se limita a esto. Por ejemplo, la composición se puede administrar dos veces al día, una vez al día, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana o seis veces a la semana. Los expertos en la técnica pueden optimizar los regímenes de dosificación.

15 En una realización, la composición de liberación modificada se formula para administración una vez al día de epalrestat (o un derivado del mismo). En esta realización, la composición farmacéutica proporciona niveles en sangre de epalrestat en estado estacionario que son comparables a las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de epalrestat alcanzadas con la administración tres veces al día de comprimidos de 50 mg de epalrestat ácido libre de liberación inmediata, por ejemplo comprimidos Kinedak 50 mg (Ono Pharmaceuticals, Japan).

20 En otra realización, la composición de liberación modificada de la presente invención alcanza concentraciones plasmáticas de epalrestat comparables a las concentraciones plasmáticas en estado estacionario alcanzadas con la administración tres veces al día de comprimidos de liberación inmediata de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg de epalrestat ácido libre, por ejemplo comprimidos de 25 mg, 50 mg o 100 mg.

25 En una realización, la administración una vez al día de la composición farmacéutica modificada, por ejemplo la composición de liberación controlada de la invención proporciona niveles en sangre de epalrestat en estado estacionario en el intervalo de aproximadamente 0,1  $\mu\text{g/mL}$  a aproximadamente 15,0  $\mu\text{g/mL}$ , por ejemplo de aproximadamente 0,5  $\mu\text{g/mL}$  a aproximadamente 12,0  $\mu\text{g/mL}$ , o de aproximadamente 1  $\mu\text{g/mL}$  a aproximadamente 10,0  $\mu\text{g/mL}$ . En otra realización, la administración una vez al día de la composición de epalrestat de liberación modificada proporciona niveles de epalrestat en sangre  $C_{max}$  en estado estacionario en el intervalo de aproximadamente 1,0  $\mu\text{g/mL}$  a aproximadamente 15,0  $\mu\text{g/mL}$  y niveles de epalrestat  $C_{min}$  en el intervalo de aproximadamente 0,1  $\mu\text{g/mL}$  a aproximadamente 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , o aproximadamente 0,1  $\mu\text{g/mL}$  a aproximadamente 1,0  $\mu\text{g/mL}$ . En otra realización más, la administración una vez al día de la composición farmacéutica de liberación controlada proporciona en el estado estacionario áreas bajo la curva (AUC) en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 80  $\mu\text{g/mL.hora}$ , por ejemplo, aproximadamente 2 a 70  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 2 a 60  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 2 a 50  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 2 a 40  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 2 a 30  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 10 a 80  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 20 a 80  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 30 a 80  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 40 a 80  $\mu\text{g/mL.hora}$ , aproximadamente 50 a 80  $\mu\text{g/mL.hora}$ .

35 En una realización, la composición de epalrestat de liberación modificada proporcionada en esta memoria presenta un perfil de liberación de fármaco que corresponde sustancialmente al siguiente patrón: después de 2 horas, se libera no más de aproximadamente 40 % del ingrediente activo total; después de 4 horas, se libera aproximadamente 40-65 % del ingrediente activo total; después de 8 horas, se libera aproximadamente 60-85 % del ingrediente activo total; y después de 12 horas, se libera aproximadamente 75-90 % del ingrediente activo total. La forma farmacéutica descrita proporciona una concentración de epalrestat en plasma terapéuticamente eficaz durante un período de al menos 24 horas, por ejemplo, 24 horas, para tratar a un paciente que lo necesite. En otra realización, la composición de epalrestat de liberación modificada presenta un perfil de liberación de fármaco que corresponde sustancialmente a los perfiles previstos dados en las figuras 1-5.

45 En otra realización, la composición de epalrestat de liberación modificada proporcionada en esta memoria presenta un perfil de liberación de fármaco que corresponde sustancialmente al siguiente patrón: después de 2 horas, se libera no más de aproximadamente 30 % del ingrediente activo total; después de 4 horas, se libera aproximadamente 30-55 % del ingrediente activo total; después de 8 horas, se libera aproximadamente 45-75 % del ingrediente activo total; y después de 12 horas, se libera aproximadamente 60-95 % del ingrediente activo total. La forma farmacéutica descrita proporciona una concentración de epalrestat en plasma terapéuticamente eficaz durante un período de al menos 24 horas, por ejemplo, 24 horas, para tratar a un paciente que lo necesite.

55 El epalrestat o un derivado farmacéuticamente aceptable se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos en las composiciones de liberación modificada. El epalrestat o el derivado farmacéuticamente aceptable se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, o secado por pulverización o secado por evaporación. Se puede utilizar secado por microondas o radio frecuencia para este fin.

## Isómeros de epalrestat

La presente invención puede emplear uno o más isómeros de epalrestat en la formulación de liberación modificada. Debido a que el epalrestat tiene dos dobles enlaces en su cadena principal de carbono, son posibles cuatro estereoisómeros, como se indica a continuación. Cada uno de los estereoisómeros (o una combinación de dos o más isómeros) se pueden utilizar en las composiciones de liberación modificada de la presente invención.

Isómero 1: ácido 5-[(1Z, 2E)-2-metil-3-fenilpropeniliden]-4-oxo-2-tioxo-3- tiazolidinacético;

Isómero 2: ácido 5-[(1Z, 2Z)-2-metil-3-fenilpropeniliden]-4-oxo-2-tioxo-3- tiazolidinacético;

Isómero 3: ácido 5-[(1E, 2E)-2-metil-3-fenilpropeniliden]-4-oxo-2-tioxo-3- tiazolidinacético; y

Isómero 4: ácido 5-[(1E, 2Z)-2-metil-3-fenilpropeniliden]-2-oxo--4 tioxo-3- tiazolidinacético.

10 En una realización de la invención, la composición de epalrestat de liberación modificada comprende el isómero 1 de epalrestat. En otra realización de la invención, la composición de epalrestat de liberación modificada comprende el isómero 2 de epalrestat. En otra realización más de la invención, la composición de liberación modificada de epalrestat comprende el isómero 3 de epalrestat. En una realización de la invención, la composición de epalrestat de liberación modificada comprende el isómero 4 de epalrestat.

15 La composición de liberación modificada de la presente invención puede comprender un isómero, o una combinación de isómeros. Por ejemplo, en una realización, una formulación de liberación modificada de la presente invención comprende el isómero 1 y el isómero 2 de epalrestat, o los isómeros 1 y 3 de epalrestat, o los isómeros 1 y 4, o los isómeros 2 y 3, o los isómeros 2 y 4, o los isómeros 3 y 4. En otra realización más, se emplea una combinación de tres isómeros, o una combinación de los cuatro isómeros, en la composición de epalrestat de liberación modificada.

Adicionalmente, una o más formas cristalinas de epalrestat pueden estar presentes en una composición. Por ejemplo, en una realización, la composición de liberación modificada comprende el isómero 1 de epalrestat, presente como un cocrystal de diepalrestat con hidrógeno de colina (también denominado aquí como "diepalrestat hidrógeno de colina" y "cocrystal de epalrestat diácido con hidrógeno de colina"). En esta realización, el cocrystal del isómero 1 está complejoado con colina en una relación molecular de 2:1 (véase el documento WO 2010/028132). Otras formas cristalinas de epalrestat que se pueden utilizar con las composiciones de liberación modificada de la presente invención se describen en el documento WO 2010/011926 (cocrystal de epalrestat y betaína) y en el documento WO 2010/011922 (sales cristalinas de epalrestat). Cada una de estas publicaciones PCT se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Cada uno de los isómeros de epalrestat puede estar presente en un cocrystal, y pueden estar presentes múltiples cocrystalos distintos en una composición de epalrestat de liberación modificada de la invención.

Las sales cristalinas de epalrestat se pueden utilizar también en las composiciones y métodos de la invención. En una realización, una o más de las sales cristalinas descritas en el documento WO 2010/011922 se utilizan en una composición de epalrestat de liberación modificada de la presente invención. Por ejemplo, una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra, y una sal de 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina anhidra están todas dentro del alcance de la presente invención.

## Formulaciones de liberación modificada

Existen numerosos métodos en la técnica anterior para preparar formulaciones farmacéuticas de liberación modificada, sostenida o controlada. Los medios de liberación controlada o dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica, se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos números 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.354.556; 5.733.566 y 6.403.120, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Cada una de estas técnicas es útil para lograr una composición de epalrestat de liberación modificada.

La composición se puede formular en diversos sistemas de administración, incluyendo sistemas de administración en una matriz (Patente de Estados Unidos 4.871.548), sistemas de liberación osmótica (Patente de Estados Unidos 4.612.008), y sistemas de administración multiparticulados (Patente de Estados Unidos 4.894.240). Los sistemas de administración en matriz son conocidos en el campo de la administración de fármacos (patentes de Estados Unidos nº 3.870.790; 4.140.755; 4.167.588; 4.226.849; 4.259.314; 4.357.469; 4.369.172; 4.389.393; 4.540.566 y 4.839.177, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad). Los sistemas de administración osmóticos han sido descritos en muchas patentes (patentes de Estados Unidos nº 4.111.202, 4.327.725, 4.612.008, 4.765.989, 4.783.337, 5.082.668, 6.919.373, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad). Los sistemas de administración multiparticulados incluyen típicamente cápsulas de gelatina dura o comprimidos que contienen esferoides o perlas recubiertos con película, como se describe, por ejemplo, en las patentes de Estados

Unidos nº 2.996.431, 3.492.397, 3.835.221, 4.138.475, 4.415.547, 4.894.240 y 6.419.958, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad. El uso de resina de intercambio iónico para la liberación sostenida de un agente farmacéutico ha sido descrito también en las patentes de Estados Unidos. números 2990332, 3.138.525, 3.499.960, 3.594.470, y 4.894.239, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad. Además, la liberación controlada de profármacos de carbidopa/L-dopa ha sido descrita en una patente de Estados Unidos 7.101.912 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En una realización, epalrestat o el derivado de epalrestat está incluido en una matriz de una o más sustancias insolubles. Tras la disolución del comprimido, el epalrestat o derivado de epalrestat se libera a través de la matriz.

10 En otra realización, se emplea un comprimido a base de polímeros con un agujero perforado con láser en un lado, y una membrana porosa en el otro lado. Cuando la composición farmacéutica entra en contacto con los ácidos presentes en el tracto gastrointestinal, los ácidos empujan a través de la membrana porosa, lo que hace que el fármaco sea liberado a través del orificio perforado por láser. Este tipo de construcción de comprimidos da como resultado la liberación modificada de epalrestat.

15 Pelets/partículas en muti-capas (microencapsulación)

En una realización, la formulación de la presente invención se compone de pelets de epalrestat. Los pelets de epalrestat, en una realización, tienen una densidad aparente consistente y baja friabilidad.

20 Los pelets de epalrestat, en una realización comprenden un núcleo inerte que comprende cualquiera de los materiales de partida de los pelets comúnmente conocidos, por ejemplo, se pueden utilizar como material de partida almidón, azúcar (por ejemplo, sacarosa), celulosa microcristalina, vidrio, gomas vegetales o ceras. Los núcleos inertes que se pueden utilizar con la invención no reaccionan con el epalrestat o derivado del mismo. En una realización, los núcleos inertes se recubren con una solución o suspensión de epalrestat, y además se recubren con un polímero, como se describe más adelante. En otra realización, los pelets contienen múltiples capas de epalrestat.

25 Con el fin de aumentar la biodisponibilidad del epalrestat, el epalrestat se puede formular en partículas finas o nanopartículas, antes de disolverlo en solución o de crear una suspensión de epalrestat. La solución o suspensión de epalrestat se recubre entonces sobre núcleos inertes, como se describe a continuación.

30 Una suspensión o solución de epalrestat, en una realización, se aplica a los núcleos inertes mediante pulverización. La suspensión o solución comprende además un agente aglutinante o de unión, además de epalrestat o el derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Tal como se estableció anteriormente, las formulaciones de epalrestat, en una realización, incluyen uno o más isómeros de epalrestat, por ejemplo, dos estereoisómeros distintos.

35 El agente aglutinante/de unión, en una realización, es un polímero formador de película que tiene una alta adhesividad y una viscosidad apropiada, para asegurar una buena adhesión entre los núcleos inertes y la solución de epalrestat. Los agentes de unión empleados pueden ser cualquier agente de unión formador de película comúnmente conocido en la técnica. Por ejemplo, en una realización, el agente de unión se selecciona de éter de celulosa (por ejemplo, etilcelulosa), polióxido, poliacrilato, polietileno, polipropileno, poliuretano, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). En una realización adicional, se emplean mezclas de dos o más de los agentes de unión mencionados anteriormente.

40 En una realización de la presente invención, el agente de unión es un polímero insoluble en agua, tal como etilcelulosa. En otra realización de la invención, se puede combinar un aglutinante soluble en agua formador de película con el aglutinante insoluble en agua. En una realización, el agente de unión soluble en agua formador de película se selecciona de polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

La solución o suspensión de epalrestat se aplica a los núcleos inertes utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden emplear todas las técnicas de recubrimiento, recubrimiento en lecho fluido, granulación en rotor o recubrimiento en paila, para lograr los núcleos recubiertos.

45 Una vez que se han recubierto los núcleos con la solución o suspensión de epalrestat, los núcleos recubiertos (es decir, pelets de epalrestat) son ahora "pelets de epalrestat de liberación inmediata". Los pelets de epalrestat de liberación inmediata se pueden utilizar en una composición de epalrestat de liberación modificada, como se expone más adelante, para proporcionar diferentes perfiles de liberación de epalrestat.

50 Los pelets de epalrestat de liberación inmediata, en una realización, se recubren adicionalmente con una capa de polímero insoluble en agua para conseguir pelets de epalrestat de liberación prolongada. Los pelets pueden incluir una, dos, tres o cuatro capas insolubles en agua. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que la liberación del fármaco se controla principalmente por la difusión del epalrestat o su derivado farmacéuticamente aceptable a través

del recubrimiento de polímero. Sin embargo, la degradación de las capas insolubles en agua puede contribuir también al perfil de liberación modificada del epalrestat.

5 En una realización, ambos pelets, los pelets de epalrestat de liberación inmediata y los pelets de epalrestat de liberación prolongada se utilizan en una composición de epalrestat modificada de la presente invención. En una realización adicional, se utilizan al menos tres tipos de pelets de epalrestat en una composición. En esta realización, se utilizan un pelet de liberación inmediata, y múltiples pelets de liberación modificada, en donde los pelets de liberación modificada difieren en el número de capas de polímero aplicadas a los respectivos pelets. En otra realización más, los pelets de liberación inmediata no se utilizan en las composiciones de la invención, sino que se utilizan al menos dos tipos de pelets de liberación modificada. En una realización adicional, el primer pelet de liberación modificada se recubre una vez con una capa insoluble en agua y el segundo pelet de liberación modificada se recubre dos veces con una capa insoluble en agua.

15 El polímero insoluble en agua empleado en el recubrimiento o recubrimientos de liberación modificada, en una realización, se selecciona de uno o más de los siguientes compuestos: polimetacrilato, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster de metacrilato, ácido acrílico, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, o éster-éteres de celulosa tales como etil celulosa, acilato de celulosa, desacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono- di- y tri-arilatos de celulosa, y similares. Los polímeros adicionales insolubles en agua para formar el recubrimiento exterior comprenden dimetil acetato acetaldehído de celulosa, etilcarbamato acetato de celulosa, metilcarbonato acetato de celulosa, dimetilaminoacetato de celulosa, poliamida semipermeable, acetato de polivinilo, poliuretanos semipermeables, poliestirenos sulfonados semipermeables, polímeros semipermeables reticulados selectivamente formados por la coprecipitación de un anión y un catión. También se pueden emplear mezclas de los polímeros antes mencionados.

20 En una realización, cuando se aplican al pelet múltiples capas de polímero insoluble en agua, cada capa comprende un polímero insoluble en agua distinto. En otra realización, cada capa comprende el mismo polímero insoluble en agua.

25 Una vez que se aplica el recubrimiento de liberación prolongada, como se ha expuesto antes, se pueden aplicar, si se desea, uno o más recubrimientos adicionales. En una realización no se aplican recubrimientos adicionales. También se pueden aplicar tensioactivos y plastificantes, en cualquiera de los recubrimientos. El tensioactivo, en una realización, se selecciona entre tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos, incluyendo dialquil sulfosuccinato sódico, polioxietileno glicerol, éter de esteril polioxietileno, copolímero de propoxi etoxi, éster de alcohol graso de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, aceite de ricino hidrogenado etoxilado y aceite de ricino hidrogenado butoxilado.

#### Matrices hinchables

30 En una realización, la composición de epalrestat de liberación modificada se formula empleando un polímero hinchable en agua farmacéuticamente aceptable, junto con epalrestat o un derivado del mismo. Opcionalmente, la formulación puede comprender alginato de sodio, como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.811.126, incorporada aquí como referencia en su totalidad.

35 Los polímeros hinchables en agua adecuados para uso con la presente invención incluyen polímeros hidrófilos o hidrófobos, tales como gomas, éteres de celulosa y materiales derivados de proteínas. En una realización, se emplea al menos un éter de celulosa, por ejemplo, una hidroxialquilcelulosa o una carboxialquilcelulosa. En una realización adicional, el éter de celulosa es hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, o una combinación de las mismas.

40 Otros materiales adecuados incluyen, derivados de hidrocarburos de cadena larga (C<sub>3</sub>-C<sub>50</sub>) sustituidos o no sustituidos digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceite mineral y ceras. Los derivados de hidrocarburos, en una realización, tienen un punto de fusión entre 25 °C y 90 °C.

45 Sin querer limitarse a la teoría, tras la ingestión oral y el contacto con los fluidos gastrointestinales, las composiciones de epalrestat de liberación modificada de matriz hinchable de la presente invención se cree que se hinchan y se gelifican para formar una matriz de la que se libera el epalrestat, o el derivado de epalrestat farmacéuticamente aceptable. Puesto que el epalrestat se suspende o se distribuye por toda la composición y consecuentemente por toda la matriz, se puede liberar una cantidad constante de epalrestat (o de derivado) por unidad de tiempo *in vivo* mediante dispersión o erosión de las porciones externas de la matriz.

#### Profármacos de epalrestat

En una realización, la liberación modificada de epalrestat se consigue a través de la unión covalente de un resto profármaco con el epalrestat o derivado del mismo. Por ejemplo, el resto profármaco puede ser un éster, un aminoácido, o un péptido.

Otros componentes de las composiciones farmacéuticas de liberación modificada

- 5 Como se ha descrito anteriormente, hay múltiples maneras para lograr una composición de liberación modificada de la presente invención. La composición de liberación modificada puede ser de liberación sostenida, de liberación prolongada, de liberación a tiempo o de liberación controlada.

La composición se puede formular también para proporcionar un perfil de liberación mono-modal o bi-modal. Por "mono-modal", se entiende una composición que comprende un componente de liberación modificada (MR). Por "bi-modal", se entiende una composición que comprende tanto un componente de liberación inmediata (IR) como un componente de liberación modificada (MR). La composición bi-modal proporciona una descarga inicial de epalrestat, o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para una acumulación rápida del nivel sistémico de epalrestat con el fin de ejercer, por ejemplo, los efectos terapéuticos, seguido por la liberación modificada de epalrestat, o de uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, para mantener el nivel terapéutico. Una vez que el componente de liberación inmediata libera rápidamente el epalrestat, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, el componente de liberación modificada libera el fármaco a partir de entonces durante un período de tiempo más largo, tal como más de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas a 36 horas, y más preferiblemente durante aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas para mantener el nivel terapéutico de epalrestat.

10 El epalrestat o derivado de epalrestat empleado en la presente invención se pueden utilizar en combinación con otras terapias y/o agentes activos. Por consiguiente, la presente invención proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto útil en la práctica de la presente invención, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sal, solvato, cocrystal, etc.), un segundo agente activo, y, opcionalmente, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que el epalrestat o el derivado de epalrestat son preferiblemente estables en presencia de otros componentes de la formulación, y son compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones se pueden presentar para uso de una manera convencional con la ayuda de uno o más vehículos adecuados. Un vehículo, para los fines de esta invención, es también un excipiente. Los vehículos aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del vehículo farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como vehículo o en adición al vehículo, cualquier aglutinante o aglutinantes, lubricante o lubricantes, agente o agentes de suspensión, agente o agentes de recubrimiento, y/o agente o agentes solubilizantes.

30 También se pueden proporcionar en la composición farmacéutica conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden utilizar antioxidantes y agentes de suspensión.

40 Los compuestos utilizados en la invención se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda húmeda para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional N° WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

45 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención, en una realización, se administran oralmente {por ejemplo, como una preparación de comprimidos, sobres, cápsulas, pastillas, píldora, bolo, polvo, pasta, gránulos, balas o premezcla, óvulo, elixir, solución, suspensión, dispersión, gel, jarabe o como una solución ingerible). Además, los compuestos pueden estar presentes como un polvo seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso, opcionalmente con agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones sólidas y líquidas se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Dichas composiciones pueden contener también uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden estar en forma sólida o líquida.

55 Las dispersiones se pueden preparar en un vehículo o intermedio líquido, tal como glicerina, polietilenglicoles líquidos, aceites de triacetina, y mezclas de los mismos. El vehículo o intermedio líquido puede ser un disolvente o un medio dispersivo líquido que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol {por ejemplo, glicerol, propilenglicol o

similares), aceites vegetales, ésteres de glicerina no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez adecuada, mediante la generación de liposomas, la administración de un tamaño de partícula adecuado en el caso de dispersiones, o mediante la adición de tensioactivos.

5 Las composiciones de la invención pueden contener excipientes que permiten la liberación modificada, como se ha descrito antes. Adicionalmente, las composiciones de la invención pueden contener uno o más excipientes adicionales que no contribuyen a la liberación modificada de epalrestat. En una realización, las composiciones de liberación modificada comprenden al menos un excipiente además de los componentes necesarios para la liberación modificada. En una realización adicional, el excipiente se selecciona de celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (por ejemplo, almidón de maíz, de patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica.

Adicionalmente, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

15 Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pre-gelatinizado, glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, alginatos, resinas, tensioactivos, composiciones efervescentes, silicatos de aluminio acuosos y polivinilpirrolidona reticulada.

20 Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, goma arábica, derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, resina xantano, alginatos, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol o bentonita.

25 Los ejemplos de agentes de carga farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, lactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (particularmente celulosa microcristalina), fosfato de calcio dihidratado o anhidro, carbonato de calcio y sulfato de calcio.

30 Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, estearil fumarato de sodio, y dióxido de silicio coloidal.

35 Los ejemplos de odorantes farmacéuticamente aceptables adecuados para las composiciones orales incluyen, pero no se limitan a, aromas sintéticos y aceites aromáticos naturales tales como extractos de aceites, sabores, frutas (por ejemplo, banana, manzana, guinda, melocotón) y combinaciones de los mismos, y aromas similares. Su uso depende de muchos factores, siendo el más importante la aceptabilidad organoléptica para la población que va a tomar las composiciones farmacéuticas.

Los ejemplos de colorantes adecuados farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen, pero no se limitan a, colorantes sintéticos y naturales tales como dióxido de titanio, beta-caroteno y extractos de piel de pomelo.

40 Los ejemplos adecuados de edulcorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, xilitol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.

Los ejemplos adecuados de tampones farmacéuticamente aceptables útiles en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, citrato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio dibásico, óxido de magnesio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio.

45 Los ejemplos adecuados de tensioactivos farmacéuticamente aceptables útiles en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio y polisorbatos.

50 También se pueden emplear como agentes de carga en cápsulas de gelatina composiciones sólidas de un tipo similar. Los excipientes a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, el agente se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o colores, con agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos adecuados de conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como disolventes, por ejemplo etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales de amonio cuaternario, y parabenos (tales como metilparabeno, etil parabeno, propil parabeno, etc.).

- 5 Los ejemplos adecuados de estabilizantes y antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), tiourea, tocoferol y butil hidroxian

10 En realizaciones de la presente invención, la composición de liberación modificada comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables; y uno o más polímeros hinchables en agua. En otra realización, la composición de liberación sostenida comprende además un agente de ajuste de la velocidad de liberación. Cuando se administra a un paciente en un programa regular de dosificación, la composición de liberación sostenida proporciona al paciente un efecto terapéutico continuo durante el período del programa regular de dosificación. Es decir, el efecto terapéutico, una vez alcanzado después de la primera administración, es constante durante el período del programa regular de dosificación, que incluye múltiples intervalos de administración. El programa regular puede ser un régimen de dosificación proporcionado por las instrucciones que acompañan al producto de la composición de liberación sostenida. Por ejemplo, dicho régimen de dosificación puede ser una cantidad fija o variable de la composición de liberación sostenida tomada una vez al día o dos veces al día, dos veces a la semana, tres veces a la semana, o cuatro veces a la semana.

20 En realizaciones de la presente invención, la composición de liberación modificada, cuando se administra a un paciente en un programa regular de dosificación, proporciona un perfil de concentración plasmática de epalrestat en estado estacionario relativamente plano, en donde no hay ningún pico o valle sustancial en el perfil de concentración plasmática relativamente plano y la concentración plasmática mínima de epalrestat en el perfil de concentración plasmática relativamente plano es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico al paciente.

25 En una realización de la presente invención, la composición de liberación modificada, cuando se administra a un paciente en un programa regular de dosificación, proporciona un perfil de concentración plasmática de epalrestat relativamente plano en estado estacionario de tal modo que una relación media de  $C_{min}/C_{max}$  de epalrestat durante el intervalo de administración es aproximadamente 0,55 a aproximadamente 1,0, aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,65 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,0 y la  $C_{min}$  es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico.

35 En una realización de la presente invención, la composición de liberación modificada, cuando se administra a un paciente una o dos veces al día, proporciona un efecto terapéutico durante al menos aproximadamente 8 horas y una relación media  $C_8/C_{max}$  de epalrestat de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 1,0, aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,65 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,85 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,0, o aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,0 en el estado estacionario después de la administración al paciente.

40 En una realización de la presente invención, la composición de liberación modificada, que está en una forma farmacéutica para administración una o dos veces al día, proporciona a un paciente un efecto terapéutico durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas y un perfil de concentración plasmática de epalrestat relativamente plano en estado estacionario de tal manera que la concentración plasmática mínima de epalrestat durante el intervalo de dosificación es de aproximadamente 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o 95 % de la concentración plasmática máxima durante el intervalo de dosificación.

45 En una realización de la presente invención, la composición de liberación modificada, que en una realización, está en una forma farmacéutica para administración una o dos veces al día, proporciona a un paciente un efecto terapéutico durante aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas y un perfil de concentración plasmática de epalrestat en estado estacionario relativamente plano de tal manera que la concentración plasmática máxima de epalrestat durante el intervalo de dosificación es de aproximadamente 145 %, 140 %, 135 %, 130 %, 125 %, 120 %, 115 %, 110 %, o 105 % de la concentración plasmática mínima durante el intervalo de dosificación.

55 En realizaciones de la presente invención, la composición de liberación modificada comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables; un polímero hinchable en agua e independiente del pH; un polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa; y un agente de ajuste de la velocidad de liberación, tal como un polímero basado en sacáridos. En otra realización, la composición de liberación sostenida comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El polímero hinchable en agua e independiente del pH se refiere a un polímero hidrófilo que se hincha para formar un gel cuando se expone a un medio acuoso y su solubilidad en agua no cambia sustancialmente según el pH del entorno acuoso. El polímero hinchable en agua e independiente del pH puede ser cualquier polímero de éter de celulosa, es decir, un polímero derivado de la eterificación parcial o completa de los grupos hidroxilo en una molécula de celulosa. Los ejemplos de polímero de éter de celulosa incluyen, pero no se limitan a hipromelosa, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, y combinaciones de las mismas.

El polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa indica un polímero hidrófilo que lleva cargas aniónicas en un entorno de pH neutro, que no es derivado de celulosa, y que se hincha para formar un gel cuando se expone a un medio acuoso. Los ejemplos de polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa incluyen, pero no se limitan a los derivados aniónicos de agar; derivados aniónicos de goma guar; derivados aniónicos de goma de algarrobo; derivados aniónicos de goma xantana; derivados aniónicos de alginina (tales como alginatos); derivados aniónicos de polisacáridos de manosa y galactosa, o quitosano; derivados aniónicos de almidón modificado; y sus combinaciones.

El agente de ajuste de la velocidad de liberación se refiere a un compuesto que puede modificar la velocidad de liberación del ingrediente activo tras la gelificación de los polímeros hidrófilos. Dicho agente de ajuste de la velocidad de liberación puede ser un compuesto derivado de un sacárido, es decir, basado en sacáridos. Por ejemplo, el agente de ajuste de la velocidad de liberación puede ser un compuesto de poliol que se deriva de sacáridos (mono- o poli-sacáridos) mediante reducción, tal como hidrogenación. Un compuesto de poliol es conocido también como alcohol de azúcar que incluye, pero no se limita a arabitol, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, dulcitol, fucitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, y combinaciones de los mismos.

En realizaciones de la presente invención, la composición de liberación modificada (por ejemplo, sostenida) está en una forma de matriz, es decir, una forma farmacéutica sólida que comprende una matriz. Tal como se utiliza aquí, el término "matriz" indica una mezcla sólida homogénea compuesta de ingredientes dispersados uniformemente por toda ella. En una realización, la matriz comprende epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables; un polímero hinchable en agua e independiente del pH; un polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa; y un agente de ajuste de la velocidad de liberación, tal como un polímero a base de sacáridos. En otra realización, la matriz comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En un ejemplo, la matriz está en forma de un comprimido oral.

En una realización de la composición de liberación sostenida, la relación en peso del polímero hinchable en agua e independiente del pH al polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 1,5:1, o aproximadamente 2,3:1 a aproximadamente 1,7:1, o aproximadamente 2,2:1 a aproximadamente 1,8:1, aproximadamente 2,1:1 a aproximadamente 1,9:1, o aproximadamente 2:1.

En una realización de la composición de liberación sostenida, la relación en peso del polímero hinchable en agua e independiente del pH al compuesto de poliol es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5, o aproximadamente 1,3:1 a aproximadamente 1:1,3, o aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2, o aproximadamente 1,1:1 a aproximadamente 1:1,1, o aproximadamente 1:1.

En una realización de la composición de liberación sostenida, la relación en peso del polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa al compuesto de poliol es de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:1,5, o aproximadamente 1:2,3 a aproximadamente 1:1,7, o aproximadamente 1:2,2 a aproximadamente 1:1,8, aproximadamente 1:2,1 a aproximadamente 1:1,9, o aproximadamente 1:2.

En una realización de la composición de liberación sostenida, la relación en peso del polímero hinchable en agua e independiente del pH al polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa al azúcar poliol o agente osmótico, es de aproximadamente 2:1:2.

En una realización de la composición de liberación sostenida, el epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables está en una cantidad en porcentaje en peso, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 45 %, o aproximadamente 30 % a aproximadamente 45 %, o aproximadamente 34 % a aproximadamente 43 %, o aproximadamente 35 % a aproximadamente 42 %, o aproximadamente 37 % a aproximadamente 40 %. En una realización de la composición de liberación sostenida, el polímero hinchable en agua e independiente del pH está en una cantidad en porcentaje en peso, de aproximadamente 18 % a aproximadamente 33 %, o aproximadamente 20 % a aproximadamente 31 %, o aproximadamente 22 % a aproximadamente 29 %, o aproximadamente 24 % a aproximadamente 27 %. En una realización de la composición de liberación sostenida, el agente de ajuste de la velocidad de liberación, tal como el compuesto de poliol, está en una cantidad en porcentaje en peso de aproximadamente 18 % a aproximadamente 33 %, o aproximadamente 20 % a aproximadamente 31 %, o aproximadamente 22 % a aproximadamente 29 %, o aproximadamente 24 % a aproximadamente 27 %. En una realización de la composición de liberación sostenida, el polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa está en una cantidad en porcentaje en peso de aproximadamente 9 % a

aproximadamente 16,5 %, o aproximadamente 10 % a aproximadamente 15,5 %, o aproximadamente 11 % a aproximadamente 14,5 %, o aproximadamente 12 % a aproximadamente 13,5 %.

5 El epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables en la composición de liberación sostenida puede ser cualquiera de las especies de epalrestat incluyendo todos los isómeros, sales, solvatos, y derivados de los mismos. En una realización de la composición de liberación sostenida, el epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables es diepalrestat con hidrógeno de colina o diepalrestat con hidrógeno de betaína. En una realización de la composición de liberación sostenida, el epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables comprende el isómero 1 de epalrestat, isómero 2 de epalrestat, isómero 3 de epalrestat, y/o isómero 4 de epalrestat. En una realización de la composición de liberación sostenida, el epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables es una sal cristalina de epalrestat seleccionada del grupo que consiste en una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra y una sal de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina anhidra.

15 La composición de liberación modificada puede comprender además opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lubricantes y/o deslizantes. El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como lubricantes y/o deslizantes, pueden ser cualquiera de los conocidos en la técnica farmacéutica. Los ejemplos de excipientes incluyen celulosa microcristalina o celulosa pulverizada, que pueden actuar como auxiliares de la compresión; metil celulosa de bajo peso molecular (por ejemplo, que tiene un número molecular medio de aproximadamente 1000 a aproximadamente 30.000), etilcelulosa, hidroxipropil celulosa de bajo peso molecular (por ejemplo, que tiene un número molecular medio de aproximadamente 1000 a aproximadamente 50.000), hidroxipropil metilcelulosa de bajo peso molecular (por ejemplo, que tiene un número molecular medio de aproximadamente 9000 a aproximadamente 30.000 y una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mPa.s para una solución acuosa al 2 % (p/v) a 20 °C), alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, fosfato dicálcico, dióxido de titanio, talco, alúmina, almidón, caolín, poliacrilina potásica, polivinilpirrolidona de bajo peso molecular (por ejemplo, que tiene un número molecular medio de aproximadamente 1000 a aproximadamente 30.000), hidroxietil celulosa, polioles de azúcar, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, o una combinación que comprende al menos uno de los excipientes adicionales anteriores.

20 El lubricante puede ser cualquier sustancia capaz de reducir la fricción haciendo las superficies lisas o resbaladizas. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen las sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos sólidos (por ejemplo, las sales de metales alcalinotérreos de ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono), en particular las sales de magnesio y de calcio de ácido esteárico (por ejemplo, estearato de magnesio), estearilfumarato de sodio, estearato de zinc, behenato de glicerilo, talco, o una combinación que comprende uno o más de los lubricantes anteriores.

25 El agente deslizante puede ser cualquier sustancia que mejore el flujo de una mezcla granular reduciendo la fricción entre partículas y que se utilice en la producción farmacéutica de comprimidos, cápsulas, gránulos, etc. Los ejemplos de agentes deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio (AEROSIL, Degussa), sílice de pirólisis o sílice coloidal. El deslizante puede estar presente en la matriz en cantidades de hasta aproximadamente 10 % en peso, específicamente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 5 % en peso, y más específicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 % en peso, del peso total de la composición de liberación controlada.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener de 0,01 a 99 % en peso por volumen, de epalrestat o derivado de epalrestat.

#### 40 Posología

Los sujetos apropiados para ser tratados de acuerdo con los métodos de la invención incluyen cualquier ser humano o animal que necesite dicho tratamiento. Está dentro de la capacidad del personal sanitario habitual en la técnica (por ejemplo, un médico o un veterinario) determinar si un sujeto necesita tratamiento con epalrestat. El sujeto es preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, pero puede ser cualquier sujeto o animal, incluyendo un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico, cribado, o experimento de actividad que emplea un modelo animal. Por lo tanto, como puede ser apreciado fácilmente por los expertos en la técnica, los métodos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal o sujeto, particularmente un mamífero, incluyendo, pero sin limitarse a los animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, pero sin limitarse a los sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos, y porcinos, animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc. especies de aves, tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc.

45 Típicamente, un médico determinará la posología real que sea más adecuada para un sujeto individual. El nivel específico de dosis y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y

tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y la terapia individual que recibe.

5 Dependiendo de la gravedad del trastorno/enfermedad/indicación a tratar, se puede administrar a los sujetos una dosis adecuada terapéuticamente eficaz y segura, que puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica. Para la administración oral a seres humanos, el nivel de dosificación diaria del epalrestat puede estar en dosis únicas o divididas. Sin embargo, en una realización, se administra al sujeto una única dosis diaria. La duración del tratamiento puede ser determinada por un experto en la técnica, y debe reflejar la naturaleza de la enfermedad o indicación a tratar, y/o la velocidad y el grado de respuesta terapéutica al tratamiento. Típicamente, un médico determinará la dosis real que sea más adecuada para un sujeto individual.

10 En una realización, la formulación de epalrestat de la invención se administra en una dosis una vez al día de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de epalrestat o diepalrestat.

#### Administración

15 Las composiciones de liberación modificada de la presente invención se pueden administrar por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar por vía enteral (por ejemplo, administración oral) o parenteral. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, las siguientes vías de administración: intravenosa, intraarterial, intramuscular, intracisternal, intracerebral.

En una realización, las composiciones de liberación modificada de la presente invención se administran por vía oral. La composición oral puede ser sólida o no sólida. La no sólida, en una realización, es una solución de epalrestat o una suspensión de epalrestat.

20 Métodos de la invención

En los métodos de la invención, la composición de epalrestat de liberación modificada, en una realización, se administra una vez al día. Sin embargo, la invención no se limita a esto.

25 En una realización, la composición de liberación modificada se formula para administración dos veces al día. En otra realización, la composición de liberación modificada se administra en días alternos, o seis veces a la semana, o cinco veces a la semana, o cuatro veces a la semana, o tres veces a la semana, o dos veces a la semana, o una vez a la semana.

30 En una realización, la presente invención se dirige a un método de inhibición de la aldosa reductasa en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de liberación modificada de epalrestat, o derivado del mismo. En una realización adicional, el epalrestat en la formulación de liberación modificada se selecciona del grupo que consiste en el isómero 1 de epalrestat, isómero 2 de epalrestat, isómero 3 de epalrestat e isómero 4 de epalrestat. En una realización adicional, el epalrestat es el isómero 1 de epalrestat y es el cocrystal de diepalrestat con hidrógeno de colina. Este cocrystal está descrito en la publicación PCT N° WO 2010/028132, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. El epalrestat utilizado en este método puede ser cualquier epalrestat descrito en esta memoria, o conocido por los expertos en la técnica.

35 El epalrestat y sus derivados son útiles para tratar y/o prevenir las complicaciones diabéticas, incluyendo, por ejemplo, neuropatía diabética, nefropatía diabética, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesia diabética, cataratas, úlceras del pie, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, niveles altos de la glucosa sanguínea y niveles altos de HbA1c.

40 Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una complicación de la diabetes en un sujeto que lo necesite. La complicación diabética se selecciona de la neuropatía diabética, nefropatía diabética, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesia diabética, cataratas, úlceras del pie, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, niveles altos de la glucosa sanguínea y niveles altos de HbA1c. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de liberación modificada de epalrestat, o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional, el epalrestat o el derivado farmacéuticamente aceptable del mismo en la formulación de liberación modificada se seleccionan del grupo que consiste en isómero 1 de epalrestat, isómero 2 de epalrestat, isómero 3 de epalrestat e isómero 4 de epalrestat. En una realización adicional, el epalrestat es el isómero 1 de epalrestat y está presente en un cocrystal de diepalrestat con hidrógeno de colina. En otra realización, el epalrestat es una sal cristalina de epalrestat, por ejemplo, una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra, o una sal de 1-(2-hidroxietil)pirrolidina anhidra.

50

En una realización de la invención, se proporciona un método para tratar la isquemia del tejido cardíaco en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de epalrestat de liberación modificada. La composición puede comprender epalrestat o un derivado del mismo. Por ejemplo, el

5 epalrestat puede estar presente como una sal, cristal, co-cristal, solvato o hidrato. En una realización adicional, el epalrestat o derivado del mismo en la formulación de liberación modificada se selecciona del grupo que consiste en el isómero 1 de epalrestat, isómero 2 de epalrestat, isómero 3 de epalrestat e isómero 4 de epalrestat. En una realización adicional, el epalrestat es el isómero 1 de epalrestat y está presente en un cocrystal de diepalrestat con hidrógeno de colina. En otra realización, el epalrestat es una sal cristalina de epalrestat, por ejemplo, una sal de potasio anhidra, una sal de sodio anhidra, o una sal de 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina anhidra.

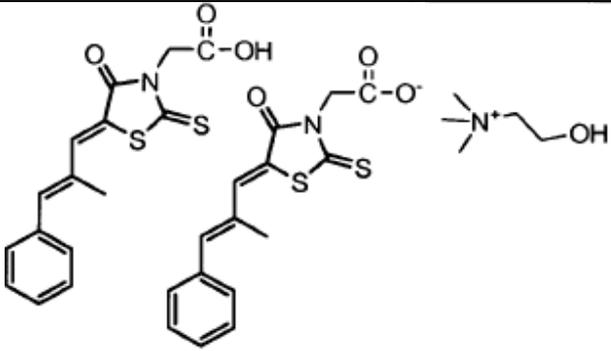
10 En otra realización más, se proporciona un método para el tratamiento de una indicación seleccionada de protección miocárdica durante la cirugía, protección miocárdica en pacientes que presentan episodios isquémicos cardíacos o cerebrales en curso, cardioprotección crónica en pacientes diagnosticados de, o en riesgo de, enfermedad cardíaca coronaria, disfunción cardíaca o aturdimiento miocárdico, enfermedad neurodegenerativa (del CNS y/o PNS), neuropatías asociadas con toxicidad (neurotoxicidad) tal como la quimioterapia (es decir, neuropatía motora inducida por vincristina o cisplatino) y el consumo de alcohol, neuroenfermedades mediadas por el sistema inmunitario tal como la esclerosis múltiple (MS) y el síndrome de Guillain-Barre, neuropatías hereditarias tales como neuropatías de Charcot-Marie-Tooth (véase Lebo et al. (1992). Am. J. Hum. Genet. V. 50, pp. 42- 55), lesiones por traumatismos, y deterioro de funciones debido a la senectud. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y síndrome de Shy-Drager. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición de epalrestat de liberación modificada. La composición puede comprender epalrestat o un derivado del mismo. Por ejemplo, el epalrestat puede estar presente como una sal, cristal, co-cristal, solvato o hidrato. En una realización adicional, el epalrestat o el derivado del mismo en la formulación de liberación modificada se selecciona del grupo que consiste en el isómero 1 de epalrestat, isómero 2 de epalrestat, isómero 3 de epalrestat e isómero 4 de epalrestat. En una realización adicional, el epalrestat es el isómero 1 y está presente en un cocrystal de diepalrestat con hidrógeno de colina. Incluso en una realización adicional, la composición de liberación modificada comprende una forma cristalina adicional de epalrestat, por ejemplo una forma de cristal descrita en los documentos WO 2010/011926 o WO 2010/011922.

### Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente por referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos ejemplos, al igual que las realizaciones descritas anteriormente, son ilustrativos y no se deben interpretar, de ningún modo, como una restricción del alcance de la invención.

30 Ejemplo 1: Caracterización física de diepalrestat con hidrógeno de colina

La Tabla 1 indica las propiedades de la sustancia farmacológica diepalrestat hidrógeno colina.

Tabla 1. Caracterización de la sustancia farmacológica diepalrestat con hidrógeno de colina	
Nombre químico	Cocrystal de ácido 5-((1Z,2E)-2-metil-3-fenilpropeniliden]-2-oxo-4-tioxo-3-tiazolidinacético con diácido de hidrógeno de colina
Fórmula molecular	C <sub>35</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>4</sub>
Peso molecular	741,96 g/mol
Fórmula estructural	
Descripción física	Sólido amarillo o amarillo brillante
Solubilidad	Insoluble en agua y muy soluble en diclorometano y etanol
Punto de fusión	De aproximadamente 212 °C a aproximadamente 213 °C
Estabilidad	Inestable a la luz

La solubilidad del diepalrestat hidrógeno colina fue ensayada en soluciones tampón [sírvase proporcionar los componentes de las soluciones tampón] de diferentes pH. Los resultados se dan a continuación, en la Tabla 2.

Tabla 2. Solubilidad de diepalrestat con hidrógeno de colina en tampones de distinto pH	
Medio de diferente pH	Solubilidad (mg/mL)
Tampón pH 1,2	-nula-
Tampón pH 3,0	-nula-
Tampón pH 4,5	-nula-
Tampón pH 5,0	0,02 mg/mL
Tampón pH 6,8	0,46 mg/mL
Tampón pH 7,2	0,31 mg/mL
Agua purificada	0,14 mg/mL

5 Ejemplo 2: Fabricación de composiciones de diepalrestat con hidrógeno de colina

Las Tablas 3-6 proporcionan los componentes de varias composiciones de diepalrestat con hidrógeno de colina de la invención.

Tabla 3

Ingredientes	Marca comercial	Tamaño lote: 100 g (equivalente a 200 comprimidos) Lote CHT1-001/044		Tamaño lote: 50 g (equivalente a 100 comprimidos) Lote CHT1-001/015		Tamaño lote: 50 g (equivalente a 100 comprimidos) Lote CHT1-001/020		Tamaño lote: 47,2 g (equivalente a 100 comprimidos) Lote CHT1-001/026		Tamaño lote: 50 g (equivalente a 100 comprimidos) Lote CHT1-001/032		Tamaño lote: 50 g (equivalente a 100 comprimidos) Lote CHT1-001/038		Tamaño lote: 50 g (equivalente a 100 comprimidos) Lote CHT1-001/002	
		mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %
Materiales Intragranulares															
Diepalesat Hidrogeno Colina		174,22*	34,8	174,22	39,82	174,22	34,84	174,22	36,91	174,22	34,84	174,22	34,84	174,22	34,8
Mannitol USP/BI/EP	Pearlitol 200 SD/Mannogem EZ SD/ Pearlitol 160C	127,28	25,5	127,3	29,10	127,3	25,46	127,08	26,92	236,65	47,33	221,03	44,21	127,3	25,5
Hipromelosa K-4 M	Methocel K-4M o K15M	125,00	25,00	125,0	28,57	187,5	37,50	125,00	26,48	15,63	3,125	31,25	6,25	125,0	25,0
Alginato de sodio	Keltone HVC/R	62,50	12,50	-	-	-	-	31,25	6,62	62,50	12,50	62,50	12,50	62,5	12,5
Agua purificada	-	230,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N/A. Estas formulaciones sufren un proceso de compresión directa															
Pre-lubricación:															
Dioxido de silicio coloidal	Cabosil M5	2,50	0,50	2,50	0,57	2,5	0,50	2,50	0,53	2,5	0,50	2,5	0,50	2,50	0,50
Talco purificado EPI/EP		2,50	0,50	2,50	0,57	2,5	0,50	2,50	0,53	2,5	0,50	2,5	0,50	2,50	0,50
Lubricación:															
Acete vegetal hidrogenado	Lubritab	6,00	1,20	6,0	1,37	6,0	1,20	9,45	2,00	6,00	1,20	6,00	1,20	6,00	1,2
Total		500,0	100,0	437,5	100,0	500,0	100,0	472,0	100,0	500,0	100,0	500,0	100,0	500,0	100,0

\*174,22 mg de diepalesat hidrogeno colina equivalent a 150 mg de diepalesat.

Tabla 4

Ingredientes	Marca comercial/ proveedor	Lote n°: 074		Lote n°: 074-A		Lote n°: 074-B		Lote n°: CHT1-001/068		Lote n°: CHT1-001/060	
		mg/ comp	Cantidad %	mg/ comp	Cantidad %	mg/ comp	Cantidad %	mg/ comp	Cantidad %	mg/ comp	Cantidad %
Gránulos tamizados del lote n° CHT1-001/068	-	304,5	63,84	304,5	58,59	304,5	59,85				
Diepalrestat Hidrógeno Colina*								174,22	41,98	174,22	36,52
Manitol polvo fino								124,28	29,95	127,08	36,52
Aglutinante											
Hidroxipropilcelulosa LF	Klucel LF							6,0	1,45	3,00	0,63
Agua purificada								c.s.		57,00	c.s.
Materiales extragranulares											
Hipromelosa K-4 M	Methocel K-4M	-	-	62,50	20,53	31,25	6,14	62,50	15,06	125,00	26,20
Hipromelosa K-100 LV CR	Methocel K-100 LV CR	125,00	26,21	125,00	41,05	125,00	24,57	-	-	-	-
Eudragit L100-55	Eudragit L100-55	31,25	6,55	31,25	6,79	2,50	0,51	31,25	7,53	31,25	6,55
Dióxido de silicio coloidal	Cabosil M5	2,50	0,52	2,50	0,82	4,75	0,99	2,50	0,60	2,50	0,52
Lubricación											
Aceite vegetal hidrogenado	Lubritab	4,75	1,00	4,75	1,56	4,42	0,93	4,75	1,14	4,72	0,99
Talco purificado	Luzenac	4,75	1,00	4,75	1,56	4,75	0,93	4,75	1,14	4,85	0,97
Estearato de magnesio	Ferro	4,75	1,00	4,75	1,56	4,75	0,93	4,75	1,14	4,85	0,97
Total		477,5	100		100		100	415,00	100,0	477,07	100,0

Tabla 5					
Ingredientes	Marca/proveedor	Tamaño lote 177,12 g equivalente a 328 comprimidos		Tamaño lote 1620 g equivalente a 3000 comprimidos	
		Lote n°. CHT1-001/074-A		Lote n°. CHT1-001/92	
Composición del núcleo		mg/comp	Cantidad %	mg/comp	Cantidad %
Materiales intragranulares					
Diepalrestat con hidrógeno de colina*		174,22*	32,26	174,22*	32,26
Manitol polvo USP	Pearlitol 160C	124,28	23,01	124,28	23,01
Aglutinante					
Hidroxipropilmetilcelulosa LF	Klucel LF	6,00	1,11	6,00	1,11
Agua purificada		70,77	c.s.	49,33	c.s.
Materiales extragranulares					
Hipromelosa K-4 M	Methocel K-4M	62,50	11,57	62,50	11,57
Hipromelosa K-100 LV CR	Methocel K-100 LV CR	125,00	23,15	125,00	23,15
Copolímero de ácido metacrílico Tipo C, NF	Eudragit L100-55	31,25	5,79	31,25	5,79
Dióxido de silicio coloidal NF	Aerosil	2,50	0,46	2,50	0,46
Lubricación					
Aceite vegetal hidrogenado NF	Lubritab	4,75	0,88	4,75	0,88
Talco purificado – EP/BP	Signet	4,75	0,88	4,75	0,88
Estearato de magnesio EP/USP/NF	Ferro	4,75	0,88	4,75	0,88
	Total	540,00	100,00	540,00	100,00

Tabla 6					
Lote n°	Concentración de polímero (mg/unidad)			Peso del núcleo de comprimido (mg)	Procedimiento de granulación
	K-4 M	K-15 M	Alginato sódico		
002	125,0	-	62,50	500,0	Compresión directa
015	125,0	-	-	437,5	
020	187,5	-	-	500,0	
026	125,0	-	31,25	472,0	
032	-	15,63	62,50	500,0	
038	-	31,25	62,50	500,0	
044	125,0	-	62,50	500,0	Granulación húmeda

5 El lote 001/044 fue fabricado por el siguiente proceso de granulación húmeda. Se añadieron juntos diepalrestat  
hidrógeno colina, manitol (Pearlitol 200 SD), hipromelosa (Methocel K4M) y alginato de sodio y se mezclaron en una  
bolsa de plástico negro durante 10 minutos. El material mezclado seco se transfirió a un recipiente de acero  
inoxidable (SS). Se añadió agua purificada (23,8 g) al material mezclado seco en el recipiente SS como una solución  
de unión, y se granuló la mezcla manualmente durante 3 minutos. Se añadieron posteriormente 22,3 g de agua  
purificada adicionales, seguidos de granulación manual de la mezcla durante 4 minutos. Los gránulos húmedos se  
10 pasaron a través de un tamiz de malla # 16 y se secaron en un secador de bandejas a 50 °C durante 80 minutos.

5 Los gránulos secos se pasaron a través de un tamiz de malla # 30 y el material retenido se raspó manualmente. Se tamizaron el dióxido de silicio coloidal y el talco purificado a través de malla # 60, se añadieron a los gránulos secos, y se mezclaron para formar una mezcla granulada en un mezclador 'Y', unido a un recipiente de plástico de 500 cc (14 RPM, 10 minutos). Se tamizó el aceite vegetal hidrogenado (Lubritab) a través de malla # 60 y se añadió después a la mezcla de granulado.

10 La granulación húmeda no es necesaria en la producción de las formulaciones de epalrestat de la invención. Por ejemplo, el diepalrestat con hidrógeno de colina, manitol, hipromelosa K4M y alginato de sodio se tamizaron a través de malla # 40 (420 micras) y se mezclaron en una doble bolsa de polietileno negro durante 10 minutos. Se tamizaron el dióxido de silicio coloidal y el talco a través de malla # 60 y se añadieron a la mezcla de diepalrestat con hidrógeno de colina/manitol/hipromelosa K4M/alginato de sodio, y se mezclaron adicionalmente. El aceite vegetal hidrogenado (Lubritab) se tamizó a través de malla # 60 y después se añadió a la mezcla. La mezcla se comprimió después, como se describe más adelante.

15 En otro procedimiento, se tamizaron diepalrestat hidrógeno colina, manitol e hipromelosa K4M a través de malla # 40 (420 micras) y se mezclaron en una doble bolsa de plástico negro (CHT1-01/015; CHT1-001/020). Para estos lotes, no se utilizó alginato de sodio. Se tamizaron dióxido de silicio coloidal y talco a través de malla # 60 y se añadieron a la mezcla de diepalrestat hidrógeno de colina/manitol/hipromelosa K4M, y mezclaron adicionalmente. El aceite vegetal hidrogenado se tamizó a través de malla # 60 y después se añadió a la mezcla.

Los lotes CHT1-001/074 se fabricaron según la siguiente tabla (tabla 7):

Tabla 7					
	Materiales extragranulares			Tiempo de mezclado	RPM
	Lote n°. CHT1-001/074	Lote n°. CHT1-001/074-A	Lote n°. CHT1-001/074-B		
Pre-lubricación					
Gránulos tamizados + materiales tamizados de hipromelosa K-100 LV prem, copolímero de ácido metil metacrílico (Eudragit L100-55) y dióxido de silicio coloidal	Gránulos tamizados + materiales tamizados de hipromelosa K-4M CR, hipromelosa K-100 LV prem, copolímero de ácido metil metacrílico (Eudragit L100-55) y dióxido de silicio coloidal			20 minutos	14
Lubricación					
Materiales prelubricados + materiales tamizados de aceite vegetal hidrogenado, talco purificado, estearato de magnesio	Materiales prelubricados + materiales tamizados de aceite vegetal hidrogenado, talco purificado, estearato de magnesio			10 minutos	14

20 Específicamente, los lotes CHT1-001/074 y CHT1-001/092 se fabricaron como sigue: se tamizaron diepalrestat de hidrógeno de colina y manitol a través de malla # 18 y se cargaron en un RMG y se mezclaron en seco durante 5 minutos con el impulsor a velocidad rápida y sin cortador. Se dispersó Klucel - LF en agua con agitación. Se continuó la agitación hasta que se obtuvo una solución clara. Se añadió la solución de aglutinante al RMG y se granuló con velocidad lenta del impulsor y con cortador rápido. Se continuó el amasado hasta obtener los gránulos deseados. La masa húmeda se descargó del RMG, y se pasó a través de un molino Co-mill con tamiz de 4,5 mm.

25 Se secaron después los gránulos a la temperatura de entrada de 65 °C durante 30 minutos (pérdida por desecación = menos de 1 %). Los gránulos secos se pasaron a través de malla # 18 (1000 micras) y el material retenido se molió a través de un molino multimill de cara cuchillos, a velocidad media, equipado con tamiz de 1,0 mm y se pasaron a través de la malla # 18 (1000 micras).

30 Los materiales extra-granulares de hipromelosa K - 4 premium CR, hipromelosa K- 100 LV CR, co-polímero de ácido metil metacrílico (Eudragit L100-55) y dióxido de silicio coloidal se tamizaron a través de malla # 40 (425 micras) y el aceite vegetal hidrogenado, talco purificado, estearato de magnesio, se tamizaron a través de malla # 60 (250 micras) por separado.

35 Los gránulos separados por tamaño de la etapa 8 se cargaron en el mezclador Y a la vez que se añadieron al mezclador la hipromelosa K 100 LV CR, hipromelosa K - 4 premium CR, copolímero de ácido metil metacrílico (Eudragit LI 00-55) y dióxido de silicio coloidal tamizados y se mezclaron durante 20 minutos.

Los materiales tamizados de aceite vegetal hidrogenado, talco purificado, estearato de magnesio se añadieron en la etapa anterior y se mezclaron durante 10 minutos y se descargaron en una doble bolsa de polietileno de color negro.

40 Las características de las diferentes mezclas lubricadas, descritas anteriormente, se dan en la Tabla 8, a continuación.

Tabla 8						
Parámetro	CHT1-001/044	CHT1-001/068 (gránulos tamizados)	CHT1-001/068 (lubricado)	CHT1-001/074 (lubricado)	CHT1-001/092 (gránulos tamizados)	CHT1-001/092 (lubricado)
Densidad aparente (g/ml)	0,43	0,444	0,465	0,471	0,454	0,444
Densidad a vol. constante (g/ml)	0,51	0,571	0,645	0,635	0,588	0,625
Índice de Carr (%)	15,686	22,222	27,907	25,882	22,789	28,960
Relación de Hausner	1,186	1,286	1,387	1,349	1,295	1,408
Pérdida por desecación a 105 °C	2,10 %	0,870	1,770	2,550	0,77	2,79

#### Compresión de las mezclas lubricadas

- 5 Se comprimieron las mezclas en una máquina de comprimir de 16 estaciones (Cad-mach). Se pesaron las mezclas lubricadas (con un peso teórico objetivo de 472,00 mg/unidad o 500,00 mg/unidad) y se transfirieron a la cavidad del troquel de forma manual utilizando punzones en forma de cápsula de 14,1 mm x 6,7 mm y troqueles adecuados. Los comprimidos se comprimieron sin fuerza de pre-compresión. Las propiedades de los comprimidos se dan en la Tabla 9 y en la Tabla 10, a continuación.

Tabla 9

Parámetro del comprimido	CHT1-001/044 (granulación húmeda)	CHT1-001/002-A	CHT1-001/002-B	CHT1-001/015	CHT1-001/020	CHT1-001/026	CHT1-001/032	CHT1-001/038	CHT1-001/050	CHT1-001/068	CHT1-001/074	CHT1-001/074-A	CHT1-001/074-B
Peso medio (mg)	500,1 (492,3-503,2 mg)	502 (404-511)	507 (494-512)	439,5 (431,3-450,1)	504,3 (489,9-521,3)	473,3 (468,3-481,2)	500,7 (491,9-505,5)	499,7 (484,9-502,5)	478,1 (475,1-481,3)	415,8 (413,6-418,4)	477,02 (472,9-478,4)	541,7 (538,0-544,1)	508,1 (505,1-509,8)
Espesor (mm)	5,85 (5,77-5,94)	5,08 (5,04-5,15)	5,49 (5,45-5,57)	4,77 (4,64-4,89)	5,62 (5,44-5,78)	5,07 (5,02-5,14)	5,31 (5,28-5,39)	5,36 (5,33-5,36)	4,96 (4,93-4,97)	4,47 (4,45-4,50)	5,31 (5,30-5,34)	6,23 (6,20-6,27)	5,71 (5,64-5,81)
Dureza (N)	194 (138-212 N)	287 (271-318)	125 (90-138)	180 (159-220)	217 (131-271)	204 N (193-221 N)	180 (169-189)	181 (138-215)	174 (165-193)	185 (178-186)	181 (162-190)	170 (152-179)	167 (139-180)
Friabilidad	Nula	0,122	0,216				0,081	0,064	0,08	0,020 %	nula	0,04 %	0,14 %
Descripción/ aspecto	Comprimidos sin recubrir, en forma de cápsulas, de color amarillo, planos en ambos lados												
*CHT1-001/002-B incluye 500 mg de mezcla lubricada de CHT1-001/002 y 6,0 mg de cloruro de calcio. Para este lote, el cloruro de calcio se trituró utilizando un mortero y su mano y se tamizó a través de un tamiz de malla # 100. El cloruro de calcio tamizado se añadió a la mezcla lubricada del lote n° CHT1-001/002 y se mezcló en una bolsa de plástico doble de color negro.													

Parámetros	Lote n°: CHT1-001/074-A	Lote n°: CHT1-001/092
Dimensión de los punzones	Punzones en forma de cápsula de 14,1 X 6,7 mm	Punzones planos en ambos lados de 17,0 X 6,5 mm
Descripción/aspecto del comprimido	Comprimidos en forma de cápsulas de color amarillo a amarillo oscuro, planos en ambos lados.	
Peso medio de los comprimidos (mg)	541,7 (538,0 a 544,1)	540,9 (537,4 - 546,1)
Espesor de los comprimidos (mm)	6,23 (6,20 - 6,27)	5,46 (5,41 - 5,51)
Dureza de los comprimidos (N)	170 (152 - 179)	181 (175 - 188)
Friabilidad de los comprimidos ( % p/p)	0,04 %	0,007 %

Ejemplo 3: Recubrimiento de comprimidos de diepalrestat

Se ensayaron dos recubrimientos diferentes. Los componentes de los recubrimientos se indican a continuación, en la Tabla 11.

- 5 Lote n°: CHT1-001/092: Recubrimiento de película basada en PVA con un sistema acuoso. Lote n°: CHT1-001/098: Recubrimiento de sellado con un sistema orgánico, seguido por recubrimiento de película basada en PVA con el sistema acuoso.

Ingredientes	Lote n°: CHT1-001/092. Tamaño de lote: 1500 comprimidos	Lote n°: CHT1-001/098. Tamaño de lote: 1500 comprimidos
	Cantidad por comprimido (mg)	Cantidad por comprimido (mg)
Composición del recubrimiento de sellado		
Opadry claro 59000	-	8,10
Alcohol isopropílico	-	53,8
Diclorometano	-	53,8
Peso del comprimido recubierto con sellado	-	548,1
Contenido sólido en la dispersión	-	7 %
Composición del recubrimiento de película		
Opadry amarillo 85F520040	16,20	16,44
Agua purificada	64,8	65,76
Peso del comprimido recubierto con película	556,20	564,54
Contenido sólido en la dispersión	20 %	20 %

Preparación de la dispersión del recubrimiento de sellado

- 10 Se dispersó Opadry claro 59000 en alcohol isopropílico, y se añadió después una cantidad suficiente de diclorometano para solubilizar el material de recubrimiento Opadry claro.

Preparación de la dispersión de recubrimiento de película

Se dispersó Opadry amarillo 85F520040 en una cantidad suficiente de agua purificada (para hacer una dispersión al 20 %) con agitación y se continuó la agitación durante 45 minutos.

- 15 Los parámetros de recubrimiento y el proceso se proporcionan a continuación.

Capacidad de la paila del recubrimiento utilizada: 5 kg.

Cantidad de carga: 2 kg

Número de pistola rociadora utilizada: N° 1

Diámetro de la boquilla: 1,2 mm

- 20 Temperatura de entrada: 55 ± 5 °C

Presión de atomización: 3,0 a 3,5 bares

Parámetros	Lote n°: CHT1-001/092. recubrimiento de película	Lote n°: CHT1-001/098. recubrimiento de sellado	Lote n°: CHT1-001/098. recubrimiento de película
Temperatura de entrada (°C)	54-56 °C	48,0-56,0 °C	54,0-56,0 °C
Temperatura de cabina (°C)	40-54 °C	42,0-46,0 °C	40,0-45,0 °C
Temperatura de salida (°C)	43-48 °C	46,0-52,0 °C	42,0-48,0 °C
Velocidad de la paila (RPM)	2-8	Lento-8,0	Lento-10
Velocidad de la bomba (RPM)	1-3	2-3	1-2
Presión de atomización (psi)	3,0-3,5	3,0-3,5	3,5
Tiempo total de proceso	2 horas	2 horas 15 minutos	2 horas 40 minutos

Parámetros	Lote n°: CHT1-001/092. (recubierto con película)	Lote n°: CHT1-001/098. (recubierto con sellado)	Lote n°: CHT1-001/098. (recubierto con sellado + película)
Descripción del comprimido	Comprimidos de forma de cápsulas, de color amarillo pálido a color melocotón, plano en ambos lados		
Peso medio (mg)	557,9 (552,8-563,5)	545,3 (538,7-551,4)	561,0 (554,5-570,9)
Espesor (mm)	5,54 (5,49-5,58)	5,52 (5,49-5,56)	5,61 (5,56-5,65)
Dureza (N)	229 (218-246)	194 (174-218)	241 (223-257)

Los perfiles de disolución de los comprimidos recubiertos se detallan en la Tabla 14, a continuación.

Medio: tampón de fosfato pH 6,8. Volumen: 900 ml, Aparato: USP tipo I, RPM: 100					
Tiempo (horas)	Teórico – 2 (perfil de 18 h)	Lote n°: 074 –A Núcleos	Lote n°: 092 Núcleos	Lote n°: 092 Recubiertos	Lote n°: 098 Recubiertos
0	0	0	0	0	0
1	8	4	5	3	3
2	13	7	10	8	8
3	19	12	17	14	15
4	24	18	26	20	23
6	35	34	45	35	40
8	46	49	62	49	55
10	57	63	75	63	67
12	68	73	84	72	78
14	78	82	88	74	85
15	84	86	93	83	87
16	89	89	98	88	91
18	100	95	97	94	97
20	-	96	102	98	100
24	-	104	-	-	-
F1	-	8,12	16,41	7,32	10,52
F2	-	65,8	49,34	67,89	60,02

5

El perfil de disolución de los comprimidos recubiertos del lote n° CHT1-001/092 parece similar al del perfil previsto (véase la Tabla 14 y la Fig. 4). La Tabla 15 y la Fig. 5 indican el perfil de disolución para los comprimidos de liberación modificada de diepalestat de la presente invención.

Tiempo (horas)	Perfil teórico	CHT1-092 150 mg (recubiertos)	CHT2-001/110 300 mg (núcleos)
0	0	0	0
1	8	3	6
2	13	8	13
3	19	14	20
4	24	20	29
6	35	35	43
8	46	49	56
10	57	63	68
12	68	72	75
14	78	74	84
15	84	83	86
16	89	88	89
18	100	94	92
20	-	98	98
F1	-	7,32	9,86
F2	-	67.89	59.65

Ejemplo 4: Estudio de la integridad del núcleo de los comprimido de diepalrestat hidrógeno

5 Se pusieron los comprimidos en una placa Petri llena de agua purificada. Se retiró un comprimido a intervalos de 2 horas y se lavó con agua corriente hasta que quedó al descubierto el núcleo intacto. Se continuó el estudio hasta que se hidrató el núcleo completo. Los resultados se presentan en la Tabla 16, a continuación.

10 Los resultados indican que la integridad del núcleo no depende de la dureza. Los comprimidos con cloruro de calcio mostraron una erosión más rápida durante las etapas iniciales y la erosión se hizo más lenta durante la última etapa con más resistencia del gel. Los comprimidos con cloruro de calcio pueden presentar una liberación más rápida hasta las 4 horas y seguida por liberación más sostenida.

Tiempo	Lote N °. CHT1-001/002	Lote N °. CHT1-001/002-A	Lote N °. CHT1-001/002-B
2 horas	1) Inicialmente se observó erosión lenta, después se formó una capa de gel viscoso alrededor del comprimido. 2) Se observó el núcleo intacto después del lavado		1) Inicialmente el comprimido se erosionó más rápidamente que los dos lotes anteriores, después se formó una capa de gel viscoso alrededor del comprimido. 2) Se observó el núcleo intacto después del lavado
4 horas	Se observó el núcleo intacto después del lavado		Se encontró menor resistencia del gel en comparación con los dos lotes anteriores. Se observó el núcleo intacto después del lavado
6 horas	1) Se observó erosión gradual en los comprimidos, se observó un núcleo de 1 mm sin humedecer. 2) Parece que, el porcentaje de erosión no dependía de la dureza		1) La hinchazón y la resistencia del gel fueron mayores en comparación con los lotes sin cloruro de calcio. 2) Se encontró el núcleo intacto después del lavado
8 horas	Se observó un núcleo muy pequeño intacto		1) La hinchazón y la resistencia del gel fueron mayores en comparación con los lotes sin cloruro de calcio. 2) Se encontraron gránulos sueltos que no estaban hidratados.
10 horas	No se encontró ningún núcleo intacto, completamente hidratado.		No se encontró ningún núcleo intacto. En comparación con los lotes sin cloruro de calcio, se encontró mayor resistencia del gel.

## Ejemplo 5: Estudios de disolución y solubilidad de los comprimidos de diepalrestat hidrógeno

Se realizaron estudios de solubilidad en saturación para el ingrediente farmacéutico activo en soluciones tampón que difieren en el pH. Los resultados se dan a continuación en la Tabla 17. No se observó solubilidad para el fármaco en tampones de pH 1,2, 3,0 y 4,5. La solubilidad más alta del fármaco se observó en el tampón de pH 6,8.

5

Tabla 17	
pH del medio	Solubilidad (mg/ml)
Tampón pH 1,2	Nula
Tampón pH 3,0	Nula
Tampón pH 4,5	Nula
Tampón pH 5,0	0,02 mg/ml
Tampón pH 6,8	0,46 mg/ml
Tampón pH 7,2	0,31 mg/ml
Agua purificada	0,14 mg/ml

Los estudios de disolución de los comprimidos de diepalrestat hidrógeno de liberación modificada de la presente invención se llevaron a cabo en 900 mL de tampón de fosfato, pH 6,8, utilizando el aparato tipo I de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos) (cestillos) a 100 RPM. Los datos se recogieron en los siguientes puntos de tiempo (horas): 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24. Cuando se indica (véase la Tabla 10), se ensayó también la disolución realizando cambios sobre el medio, en los que se varió el pH como sigue: pH 1,2 (0-2 horas) → pH 4,5 (2-20 horas) → pH 6,8 (20-24 horas).

10

Los perfiles de liberación de varios comprimidos se compararon con un perfil de liberación previsto, que se calculó en base a las publicaciones científicas disponibles sobre la farmacocinética después de administración tres veces al día de epalrestat 50 mg con formulación de liberación inmediata. Los resultados se presentan en la Tabla 18 (perfil de liberación previsto de 24 h.) y en la Tabla 19 (perfiles de liberación previstos de 15 y 18 h.), más adelante.

15

La Fig. 1 también muestra los resultados de un estudio, donde se determinó la disolución de un comprimido CHT1-001/002-A en diferentes medios, y se comparó con un perfil de liberación del fármaco previsto. Se encontró que se producía una disolución más rápida en el medio de tampón de fosfato pH 6,8. Además, al realizar cambios sobre el medio, no se observó liberación del fármaco en el tampón de pH 1,2 hasta las 2 horas. Como se ha indicado antes en la Tabla 9, a pH 1,2, el ingrediente farmacéutico activo (API) no es soluble.

20

Se encontró que lotes con diferente concentración de Methocel K 15 M CR (3,125 y 6,25 % p/p) mostraron un perfil de liberación más rápido desde los puntos de tiempo iniciales (CHT1-001/032, CHT1-001/038).

Con respecto a los comprimidos que no incluyeron el alginato de sodio (CHT1-001/015 y CHT1-001/020), no se encontró diferencia significativa en la liberación del fármaco entre ellos. Por consiguiente, diferentes concentraciones de polímero Methocel (29,57 % p/p y 37,50 % p/p) no afectaron al perfil de liberación. Sin embargo, el perfil de liberación para ambos lotes no fue comparable con la liberación del fármaco prevista.

25

El lote formado con el proceso de granulación húmeda (CHT1-001/044) mostró una liberación controlada en los puntos de tiempo iniciales (hasta 4 horas) y fue seguida por un perfil de liberación más rápido.

La Fig. 2 y la Fig. 3 muestran el perfil de liberación de varios comprimidos, en comparación con el perfil de liberación previsto de 15 h (Fig. 2) y el perfil de liberación previsto de 18 h (Fig. 3).

30

Tabla 18.

Tiempo (horas)	Liberación de fármaco prevista	Lote número CHT1-001/002-A Tampón fosfato pH 6,8	Lote número CHT1-001/002-A Cambio sobre el medio	Lote número CHT1-001/032 Tampón fosfato pH 6,8	Lote número CHT1-001/038 Tampón fosfato pH 6,8	Lote número CHT1-001/044 Tampón fosfato pH 6,8	Lote número CHT1-001/015 Tampón fosfato pH 6,8	Lote número CHT1-001/020 Tampón fosfato pH 6,8	Lote número CHT1-001/026 Tampón fosfato pH 6,8
1	8,0	2,0	0,0	33	21	3	1	3	7,0
2	12,0	10,0	0,0	61	44	9	9	5	13,0
3	16,0	14,0	2,0	85	69	17	11	8	19,0
4	20,0	19,0	4,0	98	88	25	12	11	25,0
6	28,0	34,0	14,0	99	99	42	14	15	35,0
8	36,0	50,0	20,0	98	96	61	17	19	48,0
12	52,0	64,0	35,0	98	97	90	22	27	64,0
16	68,0	83,0	51,0	99	-	95	34	31	80,0
20	84,0	91,0	74,0	98	-	93	35	39	95,0
24	100,0	97,0	85,0	-	-	99	41	37	101,0

**Tabla 18. Perfil de disolución comparativo de comprimidos de diepalestiat 150 mg de liberación modificada**

Condiciones: Medio: tampón de fosfato pH 6,8, Volumen: 800 ml, Aparato: USP tipo I, RPM: 100 RPM

Tiempo (horas)	Liberación fármaco prevista		Liberación acumulativa del fármaco en porcentaje (%)													
	Prevista I 15 horas	Prevista II 18 horas	Lote n° 002	Lote n° 010**	Lote n° 015	Lote n° 020	Lote n° 026	Lote n° 032	Lote n° 038	Lote n° 044	Lote n° 050	Lote n° 68	Lote n° 74	Lote n° 74-A	Lote n° 74-B	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1	8	8	2	4	1	3	7	33	21	3	4	6	7	4	5	
2	15	13	10	10	9	5	13	61	44	9	6	11	16	7	10	
3	21	19	14	17	11	8	19	85	69	17	8	18	27	12	16	
4	28	24	19	21	12	11	25	98	88	25	11	29	39	18	24	
6	41	35	34	38	14	15	35	99	99	42	18	58	62	34	41	
8	54	46	50	60	17	19	48	98	96	61	25	75	79	49	55	
10	67	57	64	76	-	-	-	-	-	77	31	83	89	63	66	
12	81	68	83	87	22	27	64	98	97	90	38	89	96	73	74	
15	100	84	-	-	-	-	-	-	-	-	47	92	100	82	81	
16	-	89	91	90	34	31	80	99	-	95	49	91	101	86	85	
18	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-	55	95	100	89	87	
20	-	-	97	94	35	39	95	98	-	93	64	99	99	95	91	
24	-	-	-	96	41	37	101	-	-	99	71	-	-	96	97	

\*\*El lote n° 010 es idéntico al lote n° 002, excepto que la fuente del API es diferente (API de Shasun para el lote 010 y API de AMRI para el lote 002)

Ejemplo 6: Estudio de ionización de diepalrestat en diferentes ambientes de pH

El porcentaje de ionización de epalrestat en diferentes ambientes de pH del tracto gastrointestinal humano se calculó basándose en el valor de pKa (3,61). Los resultados se indican a continuación, en la Tabla 20.

5 Los resultados indican que el porcentaje máximo de fármaco existe en estado no ionizado entre pH 1,2 a 3,5, especialmente a pH 1-3. En consecuencia, se cree que la absorción será más alta en este intervalo de pH. Dado que la solubilidad es menor en el intervalo de pH de 1 - 4,5, el fármaco puede no ser absorbido incluso si está en forma no ionizada.

10 Los resultados de disolución para comprimidos de Aldonil 50 mg (formulación de epalrestat de liberación inmediata, no se muestran los datos) demostraron una liberación insignificante del fármaco en un medio de pH 1,2 y solamente una liberación del 12 % en un medio de pH 4,5.

El  $T_{max}$  para la formulación de liberación inmediata después de administración oral es de aproximadamente  $2,05 \pm 0,99$ ,  $2,25 \pm 0,95$  h. Esto indica claramente que el fármaco se absorbe en el pH más bajo (pH 1-3,5) sin adición de ningún solubilizante en la formulación.

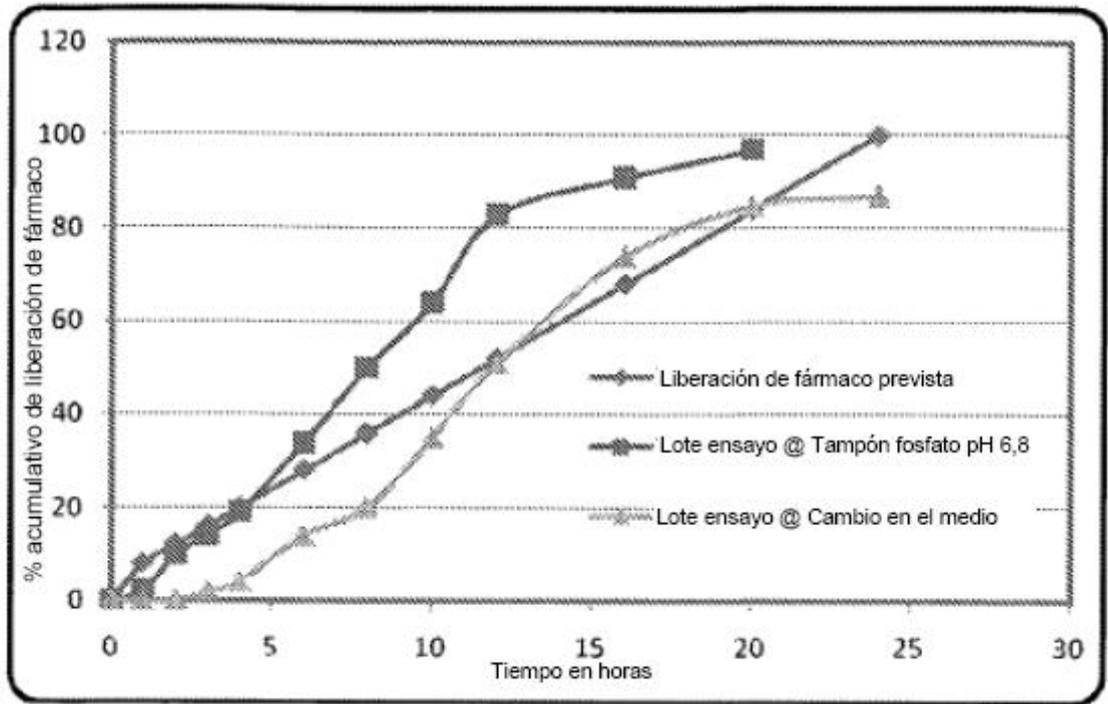
Tabla 20	
Ambiente de pH del cuerpo	% ionizado
pH 1,2	0
pH 3,0	20,0
pH 3,5	44,0
pH 4,0	71,0
pH 4,5	89,0
pH 5,0	96,0
pH 5,5	99,0
pH 6,0	100,0
pH 6,8	100,0

## REIVINDICACIONES

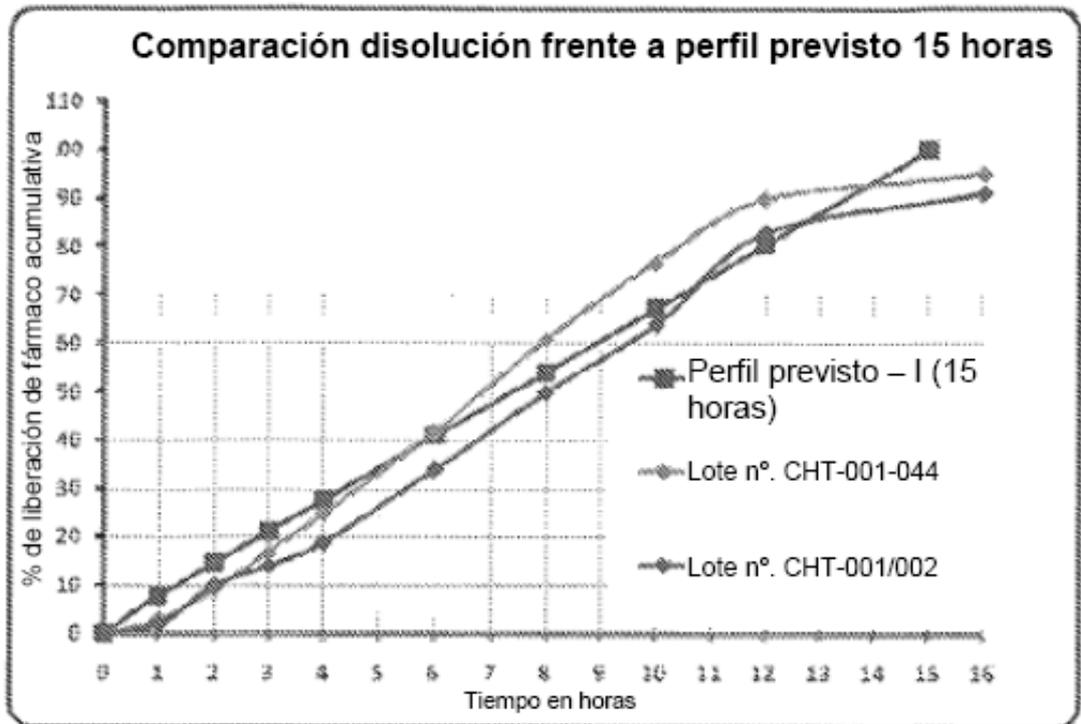
1. Una composición farmacéutica de liberación modificada, que comprende:  
 epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables;  
 un polímero hinchable en agua e independiente del pH;
- 5 un polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa;  
 y un agente de ajuste de la velocidad de liberación basado en sacáridos.
2. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, que
- (i) cuando se administra a un paciente con un programa regular de dosificación, proporciona un perfil de concentración plasmática de epalrestat en estado estacionario relativamente plano, en donde no hay ningún pico ni valle sustancial en el perfil de concentración plasmática relativamente plano, y la concentración plasmática mínima de epalrestat en el perfil de concentración plasmática relativamente plano es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico al paciente; o
- 10 (ii) cuando se administra a un paciente con un programa regular de dosificación, proporciona un perfil de concentración plasmática de epalrestat en estado estacionario relativamente plano, de tal manera que una relación media  $C_{min}/C_{max}$  de epalrestat durante el intervalo de dosificación es de aproximadamente 0,55 a aproximadamente 1,0, y la  $C_{min}$  es suficiente para proporcionar un efecto terapéutico; o
- 15 (iii) está en una forma farmacéutica para administración una o dos veces al día y proporciona al paciente un efecto terapéutico durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas y un perfil de concentración plasmática de epalrestat en estado estacionario relativamente plano, de tal manera que la concentración plasmática mínima de epalrestat durante el intervalo de dosificación es aproximadamente el 55 % de la concentración plasmática máxima durante el intervalo de dosificación.
- 20 3. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde el polímero hinchable en agua e independiente del pH se selecciona del grupo que consiste en hipromelosa, hidroxipropilcelulosas, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, y combinaciones de las mismas.
- 25 4. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde el polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa se selecciona del grupo que consiste en derivados aniónicos de agar; derivados aniónicos de goma guar; derivados aniónicos de goma de algarrobo; derivados aniónicos de goma xantana; derivados aniónicos de alginina; derivados aniónicos de polisacáridos de manosa y galactosa, o quitosano; derivados aniónicos de almidón modificado; y combinaciones de los mismos.
- 30 5. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde el agente de ajuste de la velocidad de liberación basado en sacáridos es un compuesto de polioli.
6. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 5, en donde el compuesto de polioli se selecciona de arabitol, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, dulcitol, fucitol, iditol, isomalt, maltitol, y lactitol.
- 35 7. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, que está en una forma de matriz, tal como un comprimido oral.
8. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde la relación en peso del polímero hinchable en agua e independiente del pH al polímero aniónico hinchable en agua no basado en celulosa es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 1,5:1.
- 40 9. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde el epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables está en una cantidad, en porcentaje en peso, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 45 %.
10. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, en donde el epalrestat o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables es diepalrestat con hidrógeno de colina o diepalrestat con hidrógeno de betaína.
- 45 11. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, para uso en un método que comprende la administración a un paciente una o dos veces al día.

12. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento de la diabetes o complicaciones diabéticas en un sujeto que lo necesite.
13. La composición farmacéutica de liberación modificada para uso según la reivindicación 12, que comprende la administración a un paciente una o dos veces al día.
- 5 14. La composición farmacéutica de liberación modificada para uso según la reivindicación 12, en donde la complicación diabética se selecciona del grupo que consiste en neuropatía diabética, nefropatía diabética, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, gastroparesia diabética, cataratas, úlceras del pie, macroangiopatía diabética, microangiopatía diabética, niveles altos de glucosa en sangre, niveles altos de HbA1c, y combinaciones de los mismos.
- 10 15. La composición farmacéutica de liberación modificada de la reivindicación 1, para uso en un método de inhibición de la aldosa reductasa en un sujeto que lo necesite; o para uso en cardioprotección en un sujeto que lo necesite.

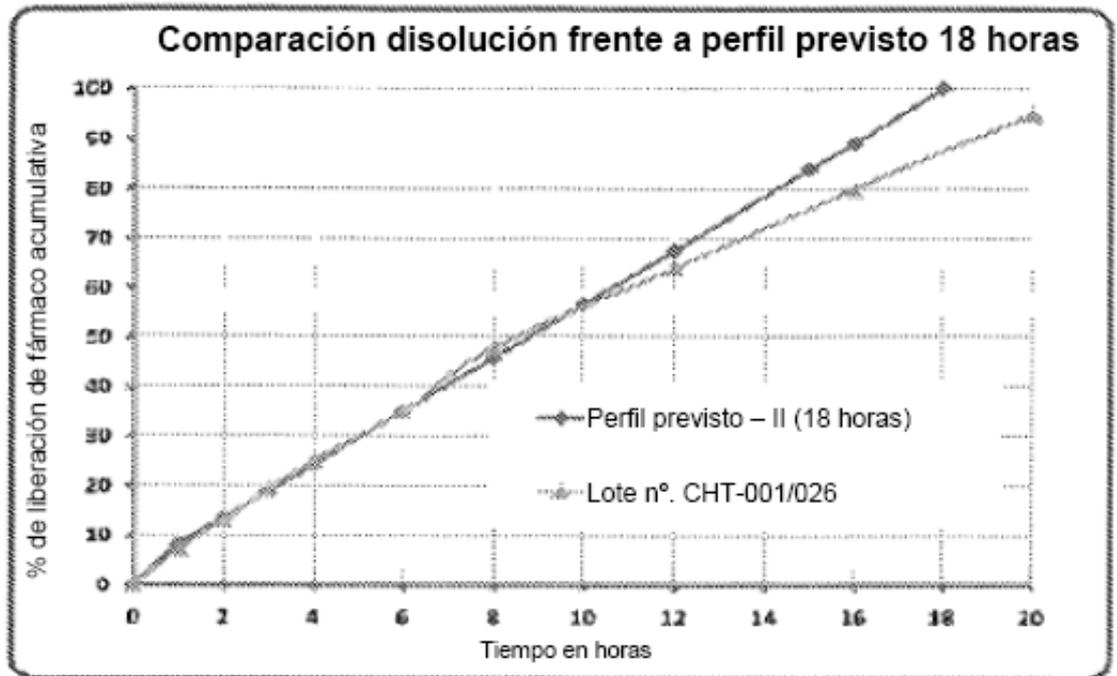
**Fig. 1**



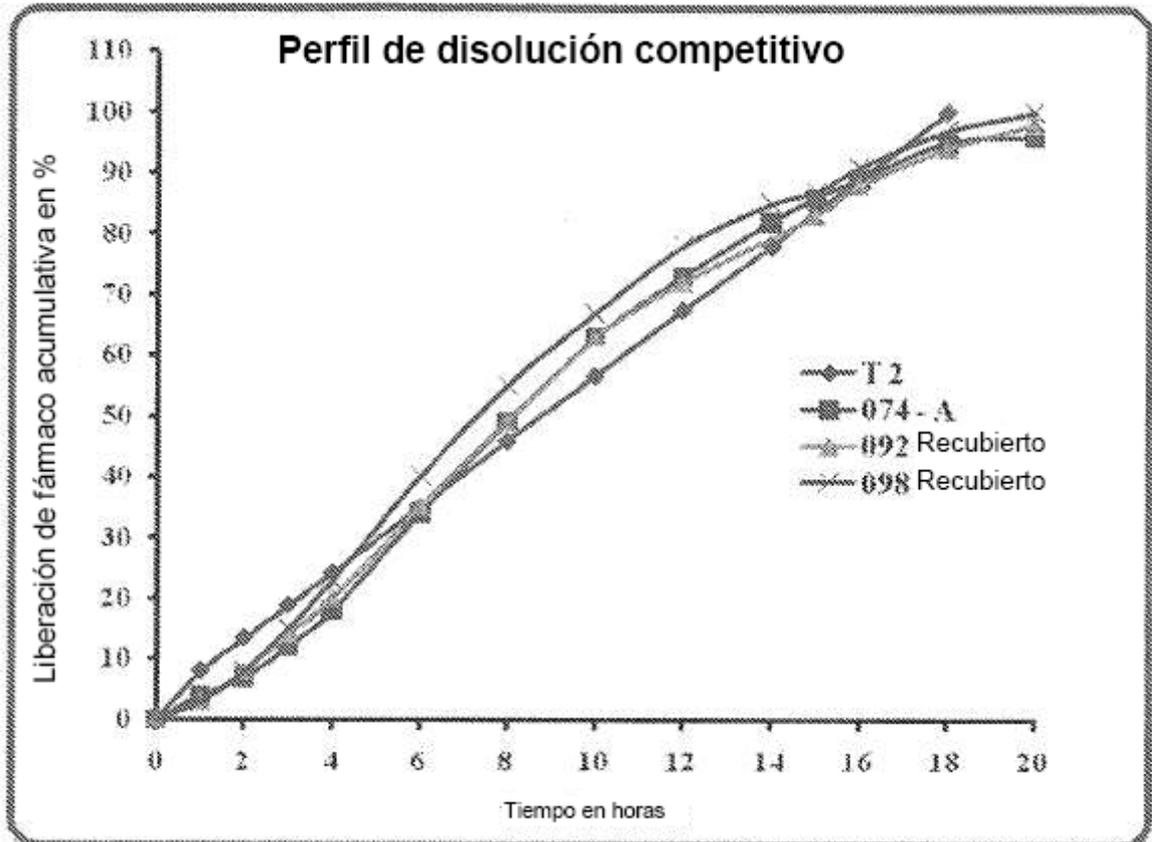
**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**

