

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 954**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2013 PCT/EP2013/059730**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO2013167737**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 13726699 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2846774**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne**

30 Prioridad:

10.05.2012 GB 201208178

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

20.06.2017

73 Titular/es:

SUMMIT (OXFORD) LIMITED (100.0%)
85b Park Park Drive
MiltonAbingdonOX14 4RY, GB

72 Inventor/es:

TINSLEY, JONATHON, MARK y
ROBINSON, NEIL

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 617 954 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

Composición farmacéutica para el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne.

5 **Campo técnico**

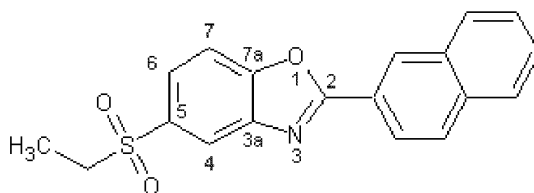
Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden 5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol (C1100), a procesos para preparar las composiciones, y a diversos usos terapéuticos de la combinaciones. Además se proporciona un método de tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne o la distrofia muscular de Becker usando las composiciones.

Antecedentes de la invención

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuromuscular genética común asociada al deterioro progresivo de la función muscular, descrita por primera vez hace más de 150 años por el neurólogo francés Duchenne de Boulogne, de quien recibe el nombre la enfermedad. La DMD se ha caracterizado como un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que afecta a 1 de cada 3.500 hombres causado por mutaciones en el gen de la distrofina. El gen es el más grande del genoma humano, que abarca 2,6 millones de pares de bases de ADN y contiene 79 exones. Aproximadamente el 60 % de las mutaciones de la distrofina son inserciones o deleciones grandes que conducen a errores de desplazamiento del marco de lectura aguas abajo, mientras que aproximadamente el 40 % son mutaciones puntuales o pequeñas transposiciones de desplazamiento del marco de lectura. La gran mayoría de los pacientes de DMD carecen de la proteína distrofina. La distrofia muscular de Becker es una forma mucho más leve de DMD causada por la reducción en la cantidad, o alteración en el tamaño, de la proteína distrofina. La alta incidencia de DMD (1 en 10.000 espermatozoides u óvulos) significa que la selección genética nunca eliminará la enfermedad, por lo que es altamente deseable una terapia eficaz.

Se ha propuesto una regulación ascendente de la utrofina, un parólogo autosómico de la distrofina como terapia potencial para la DMD (Perkins & Davies, Neuromuscul Disord, S1: S78-S89 (2002), Khurana & Davies, Nat Rev Drug Discov 2: 379-390 (2003)). Cuando la utrofina se sobreexpresa en los ratones *mdx* transgénicos, se localiza en el sarcolema de las células musculares y restaura los componentes del complejo proteico asociado a la distrofina (DAPC), que impide el desarrollo distrófico y, a su vez, conduce a la mejora funcional del músculo esquelético. Se ha demostrado que la administración adenovírica de utrofina en el perro previene la patología. El inicio del aumento de la expresión de utrofina poco después del nacimiento en el modelo de ratón puede ser eficaz y no se observa toxicidad cuando la utrofina se expresa ubicuamente, lo que es prometedor para la traducción de esta terapia a los seres humanos. La regulación ascendente de la utrofina endógena a niveles suficientes para disminuir la patología se puede lograr mediante la administración de pequeños compuestos difusibles.

C1100 es un regulador ascendente de utrofina de molécula pequeña que tiene el potencial de ser un tratamiento universal para la DMD.

40 **5-(etilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)benzo[d]oxazol (C1100)**

La síntesis y el uso terapéutico de este compuesto se describe en el documento anterior WO2007/091106, mientras que sus diversas formas polimórficas y procesos para la producción de tales formas se describen en el documento WO2009/021748. El compuesto actúa en sinergia con corticosteroides, incluyendo prednisona, prednisolona y deflazacort para reducir la fatiga inducida por el ejercicio en modelos de DMD de ratón (véase el documento anterior WO2009/019504).

Resumen de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición farmacéutica líquida que comprende una suspensión acuosa de nanoparticulado C1100. El compuesto C1100 para su uso en las composiciones farmacéuticas puede sintetizarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo los descritos en el presente documento y en los

documentos WO2007/091106, WO2009/021748 y WO2009/019504.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica líquida que comprende la microfluidización de C1100 sólido en un vehículo acuoso para formar una suspensión de nanoparticulado C1100.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica líquida que puede obtenerse por el proceso de la invención.

10 En otro aspecto, la invención proporciona la composición farmacéutica líquida de la invención para su uso en terapia o profilaxis.

En otro aspecto, la invención proporciona la composición farmacéutica líquida de la invención para su uso en el tratamiento o profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker.

15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una composición de la invención para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker.

20 En otro aspecto, la invención proporciona la composición farmacéutica líquida de la invención para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular de Becker en un paciente que necesita el mismo, que comprende administrar por vía oral al paciente una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con la invención.

25 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones y preferencias generales

30 Cuando se usan en el presente documento, y a menos que se indique específicamente lo contrario, se pretende que los siguientes términos tengan los siguientes significados además de cualquier significado más amplio (o más restringido) que los términos puedan disfrutar en la técnica:

35 A menos que sea requerido de otro modo por el contexto, el uso en el presente documento del singular debe leerse para incluir el plural y viceversa. El término "un" o "uno/a" utilizado en relación con una entidad debe leerse para referirse a uno o más de esa entidad. Como tal, los términos "un" (o "uno/una"), "uno o más," y "al menos uno" se usan indistintamente en el presente documento.

40 Como se usa en el presente documento, el término "comprender", o variaciones del mismo, tales como "comprende" o "que comprende", debe leerse para indicar la inclusión de cualquier número entero mencionado (por ejemplo, una función, elemento, característica, propiedad, etapa de método/proceso o limitación) o grupo de números enteros (por ejemplo, funciones, elementos, características, propiedades, etapas de método/proceso o limitaciones), pero no la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros. Por lo tanto, tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "que comprende" es inclusiva o de composición abierta y no excluye números enteros o etapas de método/proceso adicionales o no mencionados.

45 La expresión "que consiste básicamente en" se usa en el presente documento para requerir el número o números enteros o etapas especificados, así como aquellos que no afectan materialmente al carácter o función de la invención reivindicada.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste" se usa para indicar la presencia del número entero recitado (por ejemplo, una función, elemento, característica, propiedad, etapa de método/proceso o limitación) o grupo de números enteros en solitario (por ejemplo, funciones, elementos, características, propiedades, etapas de método/proceso o limitaciones).

55 Una "composición farmacéutica" es una composición en una forma, concentración y nivel de pureza adecuados para la administración a un paciente (por ejemplo, un paciente humano o animal) después de tal administración puede inducir los cambios fisiológicos deseados. Las composiciones farmacéuticas son típicamente estériles y/o no pirógenas. La expresión *no pirógena* como se aplica a las composiciones farmacéuticas de la invención define composiciones que no provocan respuestas inflamatorias indeseables cuando se administran a un paciente.

Como se usa en el presente documento, el término "nanoparticulado", como se aplica a una suspensión u otra composición en el presente documento, se refiere a partículas que tienen un tamaño de partícula D_{50} menor de 2 μm y/o un tamaño de partícula D_{90} menor de 7 μm .

5 El tamaño de partícula D_{90} es un parámetro de tal forma que el 90 % en volumen de las partículas en la composición son más pequeñas en su dimensión más larga que ese parámetro, según se mide por cualquier técnica convencional de medición del tamaño de partícula conocida por los expertos en la técnica. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotones, 10 dispersión de luz (por ejemplo, difracción láser) y centrifugación en disco.

En diversas realizaciones de la presente invención, las suspensiones se proporcionan con un tamaño de partícula D_{90} menor de: 3000 nm; 2750 nm; 2500 nm; 2250 nm; 2000 nm; 1750 nm; 1500 nm; 1250 nm o 1000 nm, por ejemplo, aproximadamente 1800 nm.

15 El tamaño de partícula D_{50} de una composición es un parámetro de tal forma que el 50 % en volumen de las partículas en la composición son más pequeñas en su dimensión más larga que ese parámetro, según se mide por cualquier técnica convencional de medición del tamaño de partícula conocida por los expertos en la técnica (y como se ha descrito anteriormente). Por lo tanto, el tamaño de partícula D_{50} es una medida del tamaño de partícula medio 20 en volumen, pero a veces se denomina tamaño de partícula "promedio" o "medio".

En diversas realizaciones de la presente invención, las suspensiones se proporcionan con un tamaño de partícula D_{50} menor de: 1500 nm; 1400 nm; 1300 nm; 1200 nm; 1100 nm; 1000 nm; 900 nm; 800 nm; 700 nm; 600 nm; 500 nm o 400 nm, por ejemplo, de aproximadamente 600 nm.

25 El tamaño de partícula D_{10} de una composición es un parámetro de tal forma que el 10 % en volumen de las partículas en la composición son más pequeñas en su dimensión más larga que ese parámetro, según se mide por cualquier técnica de medición convencional del tamaño de partícula conocida por los expertos en la técnica (y como se ha descrito anteriormente).

30 En diversas realizaciones de la presente invención, las suspensiones se proporcionan con un tamaño de partícula D_{10} menor de: 1000 nm; 900 nm; 800 nm; 700 nm; 600 nm; 500 nm; 400 nm; 300 nm o 200 nm, por ejemplo, aproximadamente 400 nm.

35 En diversas realizaciones de la presente invención, las suspensiones se proporcionan con: un tamaño de partícula D_{10} menor de: 1000 nm; 900 nm; 800 nm; 700 nm; 600 nm; 500 nm; 400 nm; 300 nm o 200 nm; un tamaño de partícula D_{50} menor de: 1500 nm; 1400 nm; 1300 nm; 1200 nm; 1100 nm; 1000 nm; 900 nm; 800 nm; 700 nm; 600 nm; 500 nm o 400 nm; y un tamaño de partícula D_{90} menor de: 3000 nm; 2750 nm; 2500 nm; 2250 nm; 2000 nm; 1750 nm; 1500 nm; 1250 nm o 1000 nm.

40 Se prefieren suspensiones con un tamaño de partícula D_{10} menor de 400 nm, un tamaño de partícula D_{50} menor de 600 nm y un tamaño de partícula D_{90} menor de 1800 nm.

También se prefieren suspensiones con un tamaño de partícula D_{10} de aproximadamente 400 nm; y/o un tamaño de 45 partícula D_{50} de aproximadamente 600 nm; y/o un tamaño de partícula D_{90} de aproximadamente 1800 nm.

Posología

50 La ruta de administración preferida es una administración oral. La dosis de la composición para terapia o profilaxis como se describe en el presente documento se determina en consideración a la edad, el peso corporal, el estado de salud general, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, la tasa de depuración, la combinación de fármacos, el nivel de enfermedad para el cual el paciente esté en tratamiento entonces, y otros factores.

55 La dosis deseada se presenta preferiblemente como una dosis única para la administración diaria. Sin embargo, también pueden emplearse dos, tres, cuatro, cinco o seis sub-dosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día.

Aunque la dosis varía dependiendo de la enfermedad diana, la condición, el sujeto de administración, el método de

administración y similares, para administración oral como agente terapéutico para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne en un paciente que padece tal enfermedad es de 0,01 mg - 10 g, preferiblemente 10 - 400 mg, se administra preferiblemente en una única dosis o en 2 o 3 porciones por día.

5 Ilustración

La invención se describirá ahora con referencia a Ejemplos específicos. Éstos son meramente ilustrativos y con fines meramente ilustrativos: no están destinados a limitar de ninguna manera el alcance del monopolio reivindicado o de la invención descrita. Estos ejemplos constituyen el mejor modo actualmente contemplado para la práctica de la invención.

Ejemplo 1: Estructura de C1100 y propiedades generales

C1100 muestra cuatro formas polimórficas (Formas I-IV). La forma preferida para su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento es el polimorfo de Forma I termodinámicamente estable, y las propiedades físicas descritas en estos Ejemplos son específicas para la Forma I. La Forma Polimórfica I se produce de manera consistente mediante el proceso de fabricación descrito en el presente documento. Adopta la forma de un sólido cristalino de color blanco a castaño con un punto de fusión de 160-161 °C.

20 Solubilidad del polimorfo de Forma I de C1100

Se ha evaluado la solubilidad de la sustancia farmacológica a 20 °C en 18 disolventes farmacéuticamente aceptables diferentes. En cada caso, se dejó equilibrar aproximadamente 25 mg de sustancia farmacológica con 250 µl de disolvente durante 4 horas. Las soluciones saturadas resultantes se filtraron y se analizaron por HPLC. Los resultados se dan en la siguiente tabla:

Solubilidad del polimorfo de la forma I de C1100

Disolvente	Solubilidad a 20 °C (mg/ml)	Disolvente	Solubilidad a 20 °C (mg/ml)
1-butanol	0,35	Tolueno	8,50
2-propanol	0,47	Heptano	10,93
1-propanol	0,79	<i>terc</i> -butil meter éter (TBME)	11,67
2-butanol	0,85	Dimetilsulfóxido	13,20
Metanol	1,06	Tetrahidrofurano	25,92
Etanol	1,14	Acetona	27,53
Butan-2-ona	3,12	1,4-dioxano	28,40
Acetonitrilo	5,44	Dimetilformamida	>33,81
Acetato de etilo	8,36	Cloroformo	>50,00

Adicionalmente, C1100 es prácticamente insoluble en agua (<1 µg/ml), y muy ligeramente soluble en aceite de maíz (0,6 mg/ml).

Difracción de polvo de rayos X

El patrón XRPD para la Forma I de la sustancia farmacológica se muestra en la figura 1. El patrón XRPD muestra un patrón distintivo de picos agudos, demostrando la naturaleza cristalina del sólido.

Coeficiente de partición

El coeficiente de partición de agua/octanol se determinó con un sistema de cromatografía isocrática ProfilerLDA, utilizando una columna revestida con octanol con fases móviles saturadas con octanol. Los resultados muestran que la sustancia farmacológica es altamente hidrófoba con $\log D = 3,99 \pm 0,01$ a pH 7,4.

Análisis térmico

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sustancia farmacológica se realizó usando una unidad Perkin-Elmer Diamond DSC. La DSC se realizó en un intervalo de 0 °C a 200 °C en una purga de helio para evitar la oxidación, con una velocidad de exploración de 200 °C por minuto. La traza de DSC se muestra en la figura 2. Los

resultados muestran un evento de fusión único, con aparición de fusión a 159,8 °C, y un calor latente de fusión de 103,8 J/g.

El análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma I muestra una pérdida de aproximadamente el 0,9 % de la masa total cuando se calienta una muestra de 20 °C a 250 °C a una velocidad de 10 °C/minuto (véase la figura 3). Se espera que un monohidrato pierda más del 5,1 % de su masa a través de la pérdida de agua, por lo tanto, este resultado indica que la Forma I es una forma anhidra, no solvatada. La pérdida de masa del 0,9 % es más probable debido a la humedad residual o el disolvente absorbido con respecto a la superficie de los cristales.

10 Datos de caracterización adicionales

La Forma I se sometió a análisis de sorción de vapor gravimétrico, ascendiendo el perfil del 0 al 90 % de HR en aumentos del 10 % de HR. Los resultados demuestran que la sustancia farmacológica no absorbe más del 0,25 % en peso de humedad hasta el 90 % de HR, y que esta ligera captación se invierte completamente en condiciones de aire seco. Basándose en estos resultados, la sustancia farmacológica no es higroscópica.

Ejemplo 2: Síntesis química de C1100

El C1100 se fabrica mediante síntesis química del producto cristalino seguido de molienda por chorro para ajustar el tamaño de partícula. La síntesis química se representa en la figura 4. En resumen, la sustancia farmacológica en bruto se sintetiza químicamente mediante un proceso de dos etapas. Después, la sustancia farmacológica en bruto se purifica, y los sublotos de la sustancia farmacológica purificada se combinan y se someten a molienda por chorro para reducir el tamaño de partícula del material y crear el lote de sustancia farmacológica final.

25 Síntesis

En la etapa 1 (escala de 1,8 kg), C1100 se prepara a través de la formación de enlaces amida entre los dos materiales de partida GMP: 2-amino-4-(etilsulfonil)fenol (1) y cloruro de 2-naftoílo (2) para dar el intermedio (3). Esto se sigue de la condensación realizada en xilenos a 155 °C, lo que conduce en primer lugar a la ciclación (4), seguido de deshidratación para dar una solución de la sustancia farmacológica en bruto (5). Tras la refrigeración, el producto cristaliza y se filtra y se lava con terc-butil metil éter (TBME) antes del secado al vacío.

En la etapa 2 (escala de 1 kg), la sustancia farmacológica en bruto se purifica por recrystalización en acetona. Cada lote de sustancia farmacológica purificada se somete a un análisis para cumplir una especificación intermedia (véase la Tabla a continuación) antes del procesamiento posterior. Los sublotos de sustancias farmacológicas purificadas que cumplen los criterios de liberación se combinan y se someten a molienda por chorro.

Proceso	Muestra	Parámetro de muestra	Especificación	Método de ensayo
Etapa 1-2 (Sustancia farmacológica en bruto)	Sólido en bruto	Aspecto	Sólido de color blanco a pardo/negro	Evaluación visual
		Identidad (¹ H RMN)	Conforme a la referencia	USP <761> Ph.Eur. 2.2.33
		Pureza (HPLC)	≥70 % (área del pico)	USP <621> Ph.Eur. 2.2.46
Etapa 2-1 (Sustancia farmacológica premolida)	Cristales purificados	Aspecto	Sólido de color blanquecino a castaño	Evaluación visual
		Identidad (¹ H RMN)	Conforme a la referencia	USP <761> Ph.Eur. 2.2.33
		Identidad (FT-IR)	Conforme a la referencia	USP <197> Ph.Eur. 2.2.24
		Pureza (HPLC)	≥98 % (área del pico)	USP <621> Ph.Eur. 2.2.46
		Disolventes residuales	Xilenos ≤500 ppm Acetona ≤1000 ppm TBME ≤1000 ppm	USP <467> Ph.Eur. 2.4.24
		Metales pesados (como Pb)	≤20 ppm	USP <231> Ph.Eur. 2.4.8

		Residuo en ignición (ceniza sulfatada)	≤1,0 %	USP <281> Ph.Eur. 2.4.14
		XRPD	Forma I	USP <941> Ph.Eur. 2.9.33

Molienda por chorro

Un lote de sustancia farmacológica purificada combinada se somete a una reducción del tamaño de partícula por molienda en chorro para crear un lote de sustancia farmacológica a granel.

Control de materiales: Especificaciones para los materiales de partida GMP

Las especificaciones para 2-amino-4-(etilsulfonil)fenol (1) y cloruro de 2-naftóilo (2) se proporcionan en las Tablas a continuación. Cuando sea necesario, la purificación de 1 se consigue por filtración en caliente en acetona, seguido de recristalización en propan-2-ol/TBME, y 2 se purifica por destilación.

Especificaciones para 2-amino-4-(etilsulfonil)fenol

Parámetro de muestra	Especificación
Aspecto	Sólido de color castaño-pardo
Identidad, ¹ H RMN	Conforme a la referencia
Identidad, FT-IR	Conforme a la estructura
Pureza, HPLC	>98 % (área del pico)
Contenido de agua (valoración de Karl Fischer)	<2,0 %

15

Especificaciones para .cloruro de 2-naftóilo

Parámetro de muestra	Especificación
Aspecto	Sólido de color blanco a amarillo/verde
Identidad, ¹ H RMN	Conforme a la estructura
Identidad, FT-IR	Conforme a la referencia
Pureza, HPLC	>98 % (área del pico)
Contenido de agua (valoración de Karl Fischer)	<2,0 %

Reactivos, disolventes y otros materiales

20

El argón se acepta en el certificado de análisis del proveedor. Los xilenos, el TBME, la acetona y el ácido metanosulfónico como reactivo se transmiten al certificado de análisis del proveedor junto con una prueba de identidad (FT-IR) y un aspecto contra las especificaciones internas.

25 Controles de las etapas críticas e intermedios

Antes de la etapa 2-1, la recristalización en acetona, cada lote de sustancia farmacológica en bruto se ensaya para cumplir los criterios especificados. El proceso también se controla en la etapa 2-2 (molienda por chorro). Antes de combinar cualquier sustancia farmacológica previamente molida para constituir un lote más grande para la molienda por chorro, cada lote se ensaya para ajustarse a las especificaciones en proceso. Cualquier lote de sustancia farmacológica purificada que no se ajuste a las normas o especificaciones puede procesarse de nuevo reenviando el lote a la Etapa 2-1, la recristalización en acetona. La sustancia farmacológica final que se ha molido por chorro, pero que no se ajusta a las normas o especificaciones, también puede procesarse de nuevo sometiendo el lote a la Etapa 2-2.

35

Los ensayos en proceso, límites y/o especificaciones se describen en la Tabla a continuación. Las pruebas se realizan de acuerdo con métodos compendiales (USP o Ph.Eur.).

Ensayos en proceso realizados durante la síntesis de la sustancia farmacológica

Proceso	Muestra	Parámetro de muestra	Especificación	Método de ensayo
Etapa 1-2 (Sustancia farmacológica en bruto)	Sólido en bruto	Aspecto	Sólido de color blanco a pardo/negro	Evaluación visual
		Identidad (¹ H RMN)	Conforme a la referencia	USP <761> Ph.Eur. 2.2.33
		Pureza (HPLC)	≥70 % (área del pico)	USP <621> Ph.Eur. 2.2.46
Etapa 2-1 (Sustancia farmacológica premolida)	Cristales purificados	Aspecto	Sólido de color blanquecino a castaño	Evaluación visual
		Identidad (¹ H RMN)	Conforme a la referencia	USP <761> Ph.Eur. 2.2.33
		Identidad (FT-IR)	Conforme a la referencia	USP <197> Ph.Eur. 2.2.24
		Pureza (HPLC)	≥98 % (área del pico)	USP <621> Ph.Eur. 2.2.46
		Disolventes residuales	Xilenos ≤500 ppm Acetona ≤1000 ppm TBME ≤1000 ppm	USP <467> Ph.Eur. 2.4.24
		Metales pesados (como Pb)	≤20 ppm	USP <231> Ph.Eur. 2.4.8
		Residuo en ignición (ceniza sulfatada)	≤1,0 %	USP <281> Ph.Eur. 2.4.14
		XRPD	Forma I	USP <941> Ph.Eur. 2.9.33

Validación y/o evaluación del proceso

5

El proceso que se ha descrito anteriormente se ha realizado en condiciones de cGMP para un total de 27 lotes de sustancia farmacológica molida previamente y dos lotes de sustancia farmacológica final. Las etapas de síntesis y purificación demuestran la consistencia del producto.

10 Polimorfismo cristalino y difracción de polvo de rayos X

Se identificaron dos polimorfos cristalinos comunes por análisis de difracción de polvo de rayos X (XRPD) durante el desarrollo de C1100. Estos se identifican como "Forma I" y "Forma II". Además, también se han identificado otras dos formas más raras, "Forma III" y "Forma IV". La Forma I es el polimorfo termodinámicamente estable y es la forma que resulta de la recristalización en acetona, el procedimiento usado en la fabricación de C1100 como se ha descrito anteriormente. La Forma II resulta de la recristalización en xileno-IPA. Los perfiles XRPD de los polimorfos Forma I y Forma II se muestran en las figuras 1 y 5, respectivamente.

La identidad del polimorfo en la sustancia farmacológica se confirma mediante análisis por XRPD antes de su uso. Se pueden observar algunas diferencias en las intensidades relativas entre el perfil observado y el espectro de referencia de la figura 1: tales diferencias son comunes con XRPD y pueden deberse a variaciones en el tamaño de partícula, la orientación de los cristales en el instrumento, y diferentes instrumentos.

Espectroscopía infrarroja

25

La espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) se realizó usando un instrumento Bruker Tensor 27 equipado con un accesorio de ATR (reflectancia atenuada total) Miracle Pike. El perfil FT-IR se muestra en la figura 6.

Este espectro es consistente con la estructura esperada de C1100. Hay pocos picos en la región del grupo funcional del espectro (números de onda ≥1500 cm⁻¹). El pico a 3000 cm⁻¹ es probable que represente la vibración de estiramiento de C-H aromático de los restos de naftaleno y benzoxazol. No hay evidencia de grupos hidroxilo en esta región. Los picos cercanos a 1550 y 1600 cm⁻¹ pueden representar estiramiento del enlace C=C aromático y

estiramiento C=N del benzoxazol.

Espectroscopía de Raman

- 5 El espectro Raman de C1100 se muestra en la figura 7, y es consistente con la estructura esperada. Los picos fuertes entre 1500 y 1650 cm^{-1} son indicativos de estructuras anulares aromáticas sustituidas. El pico a aproximadamente 1400 cm^{-1} sugiere un estiramiento de éter aromático (C-O-CH₂). De forma similar, el pico cercano a 1300 cm^{-1} indica la presencia de una amina secundaria aromática.

10 Análisis elemental

El análisis elemental de la sustancia farmacológica de C1100 para C, H y N se realizó usando un método de combustión. El contenido de azufre se determinó usando espectrometría de masas de plasma acoplado a iones (ICP-MS). Los resultados del análisis elemental coinciden con los valores esperados calculados a partir de la fórmula molecular de C1100 (C₁₉H₁₅NO₃S), y proporcionan así evidencia en soporte de la estructura esperada del compuesto.

Resultados del análisis elemental para C1100

Elemento	Valor esperado (% en masa) ¹	Valor experimental (% en masa)
C	67,64	67,28
H	4,48	4,23
N	4,15	4,20
O	14,23	14,812
S	9,50	9,48

¹ Los porcentajes de masas esperados se calcularon a partir de la fórmula molecular de C1100.

² El contenido de oxígeno no se determinó experimentalmente. Los porcentajes de oxígeno se calculan restando los valores de los demás elementos del 100 %.

20

Ejemplo 3: Formulación de C1100

C1100 se formula como una suspensión de color blanco a blanquecino para administración oral. La composición de la formulación se presenta en la Tabla a continuación.

25

Componente	Porcentaje de la composición (% p/p)	Cantidad (g) por lote (10 kg)	Función	Referencia a estándar
C1100	20,000	2000,00	Sustancia farmacológica	Interno
Poloxámero 188 (Lutrol F68)	1,000	100,00	Copolímero	Ph Eur
Metil parabeno	0,150	15,00	Conservante	Ph Eur
Propil parabeno	0,015	1,50	Conservante	Ph Eur
Hidroxipropilmetil celulosa (Pharmacoat 645)	1,000	100,00	Copolímero	Ph Eur
Glicerol	5,000	500,00	Edulcorante	Ph Eur
Sorbitol no cristizable (70 %) (Neosorb 70/70B)	5,000	500,00	Edulcorante	Ph Eur
Aroma de fresa-nata (PHS-132963)	0,800	80,00	Aditivo de aroma	Ph Eur
Agua para inyección c.s.	100,000	10,000.00	Diluyente	Ph Eur

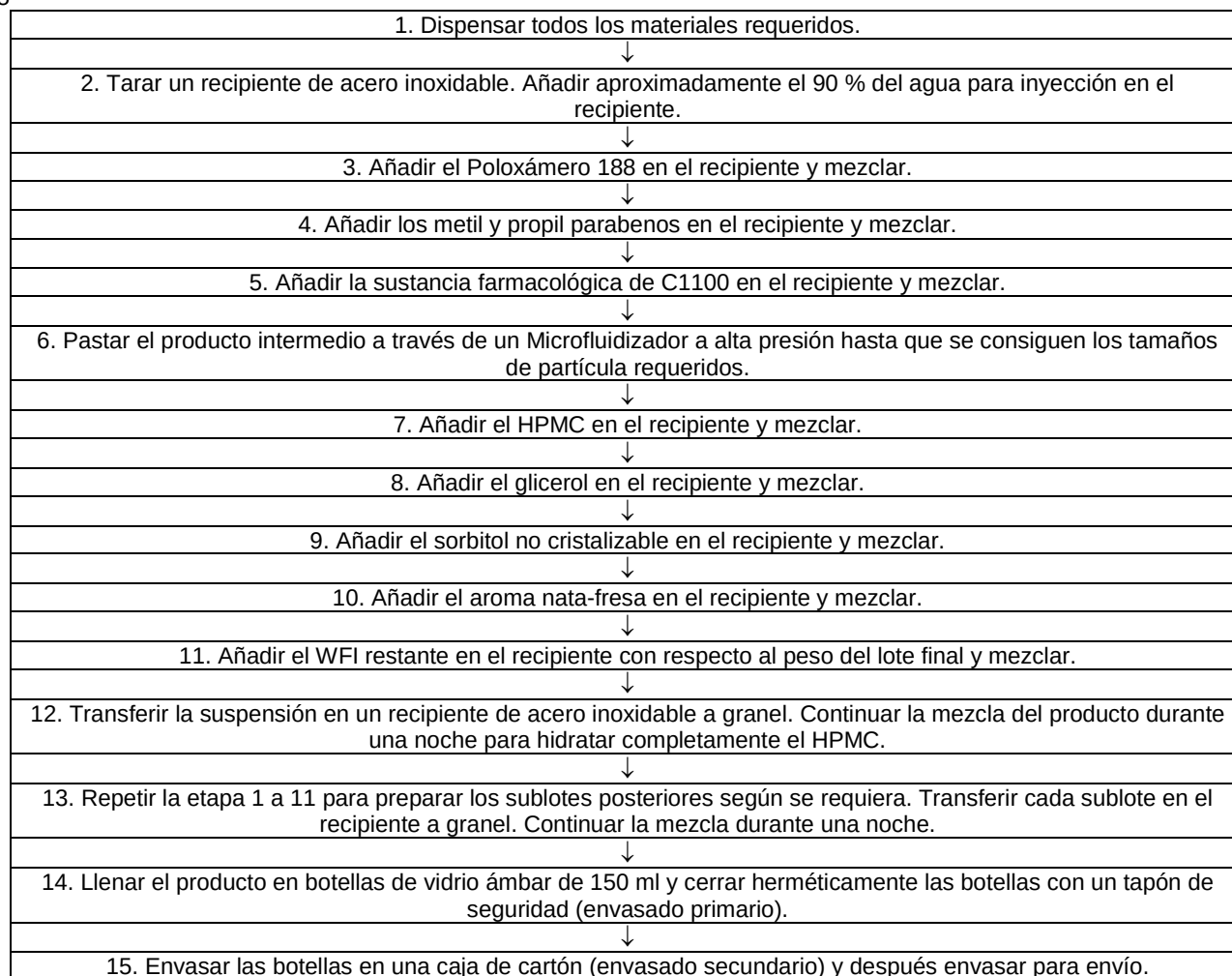
La dosis de C1100 a administrar dependerá, entre otros, del peso corporal del sujeto. El producto farmacológico puede diluirse para proporcionar la concentración de dosis diana (preferiblemente de aproximadamente 20 a 100 mg/g) usando un vehículo de dilución en el que la proporción de cada excipiente en el vehículo de dilución es la misma que para el producto farmacológico, con agua adicional para compensar la ausencia de la sustancia farmacológica.

30

Ejemplo 4: Proceso de fabricación y controles de proceso

El proceso usado para fabricar la formulación de C1100 se muestra en el diagrama de flujo que se indica a continuación:

5



En resumen, se añaden aproximadamente 6 kg de agua en un recipiente de acero inoxidable de 15 l y se crea un vórtice vigoroso y un patrón de mezcla con un agitador de hélice y un homogeneizador. El poloxámero 188, metil y propil parabenos y C1100 se añaden en secuencia extendiendo los polvos sobre la superficie del agua mientras se mezclan. Después, la mezcla en suspensión se procesa a alta presión a través de un microfluidizador Stansted hasta que se alcanza el tamaño de partícula deseado y se recoge en un recipiente adecuado. Parte del agua restante se usa para lavar el producto de las superficies del recipiente de acero inoxidable y a través del microfluidizador. Los excipientes restantes se añaden, mientras se mezclan, en el orden mostrado y se añade el agua restante para llevar el producto al peso final del lote. A continuación, la suspensión se añade en un recipiente a granel de acero inoxidable de 50 l y se mezcla durante una noche para hidratar completamente el HPMC.

El agitador de hélice se usa para mantener la suspensión y se llenan botellas de vidrio de 150 ml de color ámbar con el producto farmacológico (103,0 g $\pm$ 2,5 %). Inmediatamente después del llenado, cada botella se sella herméticamente con un tapón de seguridad y las botellas están etiquetadas con identificación, se envasan en cajas de cartón, y las cajas se etiquetan. Cada caja contiene hasta seis botellas.

El vehículo de dilución se fabrica en un proceso similar, aunque en este proceso no se emplea la microfluidización y se utilizan botellas de vidrio de color ámbar de 500 ml como recipientes primarios.

Controles del tamaño de partícula

- Un parámetro crítico es el tamaño de partícula. Esto se asegura empleando una verificación en proceso (IPC) entre las Etapas 6 y 7 del diagrama de flujo anterior. Se retira una pequeña muestra (0,5 g) de IPC después de cada paso de microfluidización y se somete al análisis del tamaño de partícula. Si no se consigue la especificación del tamaño de partícula diana ($D_{10} < 0,4 \mu\text{m}$; $D_{50} < 0,6 \mu\text{m}$; $D_{90} < 1,8 \mu\text{m}$), se repite la microfluidización (Etapa 6) hasta que se consigue la especificación.
- 10 Se hace una IPC adicional en la etapa de llenado de botella (Etapa 14), en la que cada 25ª botella se tara individualmente, se llena y se vuelve a pesar, y los resultados se representan en un gráfico de control para asegurar que se cumple la especificación del peso de relleno de $103,0 \text{ g} \pm 2,5 \%$ (es decir, 100,4 g a 105,6 g).

En el caso del vehículo de dilución, se hace una IPC cada 10 botellas y la especificación es $506,0 \text{ g} \pm 1,0 \%$ (es decir, de 500,9 g a 511,1 g).

Ejemplo 5: Procedimientos analíticos

Ensayo, pureza e impurezas

- 20 El producto farmacológico de C1100 se evalúa para ensayo (sustancia farmacológica, metil parabeno y propil parabeno) y sustancias relacionadas usando un método RP-HPLC isocrático con una columna ACE C18 (250 x 4,6 mm, tamaño de partícula de $5 \mu\text{m}$). La fase móvil es acetonitrilo al 65 % - agua al 35 % que contiene ácido trifluoroacético al 0,1 %; la temperatura de la columna se ajusta a 40 °C. El tiempo de ejecución es de 20 minutos y la detección es por absorbancia ultravioleta a 210 nm. Las muestras se diluyen en acetonitrilo:agua (50:50) antes de la inyección. En estas condiciones, el C1100 se eluye a un tiempo de retención de aprox. 9 minutos.

Los valores de ensayo se determinan comparando el área del pico de la muestra con las áreas del pico de un material de referencia. Las muestras se preparan con una concentración nominal de C1100 de 200 $\mu\text{g/ml}$ para el ensayo de C1100; mientras que para el ensayo de parabenos, se preparan muestras de mayor concentración, con concentraciones nominales de 30 $\mu\text{g/ml}$ para metil parabeno y 3 $\mu\text{g/ml}$ para propil parabeno. La pureza total, así como los niveles de impurezas individuales, se determinan como porcentajes de área del pico (área del pico individual dividida por el área del pico total), suponiendo que los factores de respuesta para impurezas individuales son los mismos que para el pico principal.

- 35 Se emplean las mismas condiciones de HPLC para el análisis del vehículo de dilución, excepto que el ensayo sólo es necesario para los parabenos.

Identidad por HPLC

- 40 Las pruebas de identidad para el producto farmacológico de C1100 se realizan usando el mismo método de HPLC descrito en la sección anterior. El tiempo de retención del pico principal se compara con el del pico principal del material de referencia. La especificación para la identidad es un tiempo de retención relativo de 0,95 a 1,05 con respecto al del material de referencia.

45 En el caso del vehículo de dilución, se realizan pruebas de identidad para confirmar la ausencia de la sustancia farmacológica; la especificación es cualquier pico en el tiempo de retención del material de referencia de la sustancia farmacológica debe tener un área inferior o igual a la LOQ (1 $\mu\text{g/ml}$).

50 Distribución del tamaño de partícula

La determinación de la distribución del tamaño de partícula se realiza por difracción de luz láser usando un analizador del tamaño de partícula Malvern MastersizerMicroPlus. Se usa una disolución de Pluronic F68 al 1 % p/v en agua como dispersante, y se realiza un mínimo de tres mediciones para cada muestra.

55 Límites microbianos

Las pruebas para los recuentos microbianos aeróbicos totales (TAMC), el recuento total de levaduras y mohos (TYMC) y para microorganismos específicos (*E. coli*) son métodos estándar de farmacopea.

Ejemplo 6: Influencia del tamaño de partícula sobre la farmacocinética

La Tabla a continuación resume la farmacocinética de dos formulaciones de C1100 después de la administración al ratón. La formulación A (invención) es una formulación nanoparticulada de acuerdo con la presente invención en la que las partículas C1100 tienen un tamaño de partícula D_{50} de 0,5 μm y un tamaño de partícula D_{90} menor de 1,1 μm . La formulación B es una suspensión similar de otro modo de C1100 que tiene un tamaño de partícula mayor (tamaño de partícula D_{50} de 2,96 μm y un tamaño de partícula D_{90} de 7,36 μm).

Grupo	$T_{\text{máx}}$ (h)	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$AUC_{(0-24h)}$ (h*ng/ml)
A (invención)	1	3480	30700
B	0,5	2180	17700

Se puede observar que la biodisponibilidad de C1100 después de la administración de la formulación A de nanopartículas es mejor que la obtenida después de la administración de la formulación micronizada: tanto el $AUC_{(0-24h)}$ como la $C_{\text{máx}}$ son significativamente más altas.

15 Ejemplo 7: Influencia del tamaño de partícula sobre la estabilidad de la suspensión

La formulación A (invención) según se describe en el ejemplo 6 (anterior) muestra una distribución estable del tamaño de partícula (figura 8A) en comparación con una formulación micronizada que tiene un tamaño de partícula mayor. Las partículas de C1100 no sedimentan al reposar durante 3 días, y no se observó ninguna aglomeración de partículas (que conducía a un aumento en el tamaño de partícula).

Por el contrario, el tamaño de partícula de la formulación micronizada aumentó con el tiempo (figura 8B) y las partículas de C1100 sedimentaron en reposo.

25 Ejemplo 8: Formulación de C1100 con goma xantana

La composición de la formulación se presenta en la Tabla a continuación.

Componente	Porcentaje de composición (% p/p)	Cantidad (g) por lote (10 kg)	Función	Referencia al estándar
C1100	20,000	2000,00	Sustancia farmacológica	Interno
Poloxámero 188 (Lutrol F68)	1,000	100,00	Copolímero	Ph Eur
Metil parabeno	0,150	15,00	Conservante	Ph Eur
Propil parabeno	0,015	1,50	Conservante	Ph Eur
Hidroxipropilmetil celulosa (Pharmacoat 645)	hasta 1,000	hasta 100,00	Copolímero	Ph Eur
Glicerol	5,000	500,00	Edulcorante	Ph Eur
Sorbitol no cristalizante (70 %) (Neosorb 70/70B)	5,000	500,00	Edulcorante	Ph Eur
Aroma de fresa-nata (PHS-132963)	0,800	80,00	Aditivo de aroma	
Goma de xantana	0,25-1,0	25-50	Estabilizador	Ph Eur
Agua para inyección c.s.	hasta 100,000	-	Diluyente	Ph Eur

El pH se ajustó a 7,75 con NaOH 5 M.

Esta formulación presenta menos apelmazamiento que la formulación del Ejemplo 3 durante el almacenamiento: la suspensión permaneció dispersada continuamente en reposo.

Las formulaciones con goma xantana al 0,25-0,5 % son menos viscosas, y pueden ser ventajosas cuando es importante la capacidad de vertido de la formulación.

La goma xantana puede reemplazar la hidroxipropilmetil celulosa.

A continuación se muestra una formulación particularmente preferida:

Componente	Porcentaje de composición (% p/p)	Cantidad (g) por lote (10 kg)	Función	Referencia a estándar
C1100	20,000	2000,00	Sustancia farmacológica	Interno
Poloxámero 188 (Lutrol F68)	1,000	100,00	Copolímero	Ph Eur
Metil parabeno	0,150	15,00	Conservante	Ph Eur
Propil parabeno	0,015	1,50	Conservante	Ph Eur
Hidroxipropilmetil celulosa (Pharmacoat 645)	1,000	100,00	Copolímero	Ph Eur
Glicerol	5,000	500,00	Edulcorante	Ph Eur
Sorbitol no cristalizante (70 %) (Neosorb 70/70B)	5,000	500,00	Edulcorante	Ph Eur
Aroma de fresa-nata (PHS-132963)	0,800	80,00	Aditivo de aroma	
Goma xantana	0,25	25	Estabilizador	Ph Eur
Agua para inyección c.s.	hasta 100,000	-	Diluyente	Ph Eur

Equivalentes

- La descripción anterior detalla las realizaciones actualmente preferidas de la presente invención. Se espera que se produzcan numerosas modificaciones y variaciones en la práctica de las mismas por los expertos en la técnica tras la consideración de estas descripciones. Se pretende que estas modificaciones y variaciones estén incluidas dentro de las reivindicaciones adjuntas a la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida que comprende una suspensión acuosa de nanoparticulado C1100, en la que el nanoparticulado C1100 tiene un tamaño de partícula D_{50} menor de $2\text{ }\mu\text{m}$ y/o un tamaño de partícula D_{90} menor de $7\text{ }\mu\text{m}$.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el nanoparticulado C1100: (a) tiene un tamaño de partícula D_{50} : (i) menor de $1,5\text{ }\mu\text{m}$; (ii) menor de $1,0\text{ }\mu\text{m}$; o (iii) menor de $0,75\text{ }\mu\text{m}$; (b) tiene un tamaño de partícula D_{90} menor de: 3000 nm ; 2750 nm ; 2500 nm ; 2250 nm ; 2000 nm ; 1750 nm ; 1500 nm ; 1250 nm o 1000 nm ; (c) tiene un tamaño de partícula D_{90} de aproximadamente 1800 nm ; (d) tiene: (i) un tamaño de partícula D_{50} menor de $0,6\text{ }\mu\text{m}$, por ejemplo, aproximadamente $0,5\text{ }\mu\text{m}$; y/o (ii) un tamaño de partícula D_{90} menor de $1,8\text{ }\mu\text{m}$, por ejemplo, aproximadamente $1,0\text{ }\mu\text{m}$.
3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el nanoparticulado C1100 tiene la siguiente distribución del tamaño de partícula (PSD): (a) $D_{10} < 1,2\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} < 1,8\text{ }\mu\text{m}$ y $D_{90} < 5,4\text{ }\mu\text{m}$; (b) $D_{10} < 0,8\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} < 1,2\text{ }\mu\text{m}$ y $D_{90} < 3,6\text{ }\mu\text{m}$; o (c) $D_{10} \leq 0,4\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} \leq 0,6\text{ }\mu\text{m}$ y $D_{90} \leq 1,8\text{ }\mu\text{m}$, por ejemplo $D_{10} \sim 0,4\text{ }\mu\text{m}$, $D_{50} \sim 0,6\text{ }\mu\text{m}$ y $D_{90} \sim 1,8\text{ }\mu\text{m}$.
4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el nanoparticulado C1100 está presente como una fase en estado sólido discreta seleccionada de entre: forma cristalina, semicristalina o amorfa, opcionalmente en la que el nanoparticulado C1100 está presente en forma cristalina, por ejemplo, la Forma polimórfica I como se describe en el presente documento.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el C1100 está presente en una cantidad de: (a) del 1 al 30 % en peso; (b) del 1,5 al 20 % en peso; o (c) del 2,0 al 10 % en peso.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en la que: (a) el al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad eficaz para inhibir la aglomeración de las nanopartículas de C1100; (b) dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre: hidroxipropil metilcelulosa y un poloxámero, por ejemplo, el poloxámero 188; (c) dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropil metilcelulosa y un poloxámero, por ejemplo, el poloxámero 188; (d) dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de 0,5 al 4 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 2 % en peso; y/o (e) dicho al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable comprende hidroxipropil metilcelulosa y un poloxámero, y en la que la hidroxipropil metilcelulosa y/o el poloxámero, por ejemplo, el poloxámero 188, están presentes del 0,5 al 2 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 1 % en peso.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente:
 - (a) al menos un conservante, opcionalmente en la que el conservante comprende al menos un parabeno, por ejemplo: (i) un parabeno seleccionado de entre: metil parabeno y propil parabeno; o (ii) en la que dicho al menos un parabeno comprende metil parabeno y propil parabeno, por ejemplo, en la que el metil parabeno está presente en hasta el 0,15 % en peso y/o el propil parabeno está presente en hasta el 0,015 % en peso, por ejemplo, en aproximadamente el 0,15 y el 0,015 % en peso, respectivamente; y/o
 - (b) al menos un agente edulcorante, opcionalmente (i) seleccionado de entre: glicerol y sorbitol, por ejemplo, sorbitol no cristalizable; (ii) en la que dicho al menos un agente edulcorante comprende glicerol y sorbitol, por ejemplo, sorbitol no cristalizable al 70 %; y/o o (iii) en la que dicho al menos un agente edulcorante comprende glicerol y sorbitol y el glicerol está presente en al menos el 5 % en peso, por ejemplo, al menos el 5 % en peso, y/o el sorbitol está presente en aproximadamente el 5 % en peso; y/o
 - (c) al menos un agente saporífero, opcionalmente en la que dicho al menos un agente saporífero comprende aroma nata-fresa, por ejemplo, aproximadamente al 0,8 % en peso.
8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente estabilizante de suspensión, opcionalmente en la que el agente estabilizante de suspensión es goma xantana, por ejemplo, en la que la goma xantana está presente en hasta el 1,0 % en peso, por ejemplo, hasta el 0,5 %, opcionalmente hasta el 0,25 % en peso.
9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene un pH de 4-8, por

ejemplo, 7-8.

10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está adaptada para administración oral.

5

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste, o consiste básicamente, en: (a) el 2-20, 2-10 o aproximadamente el 20 % en peso de nanoparticulado C110; (b) aproximadamente el 0,15 % en peso de metil parabeno; (c) aproximadamente el 0,015 % en peso de propil parabeno; (d) aproximadamente el 1 % en peso de poloxámero 188; (e) el 0-1,0, por ejemplo, aproximadamente el 10 1 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa; (f) aproximadamente el 0,8 % en peso de agente saborífero; (g) aproximadamente el 5 % en peso de glicerol; (h) aproximadamente el 5 % en peso de sorbitol no cristalizante al 70 %; y (i) el 0,25-1,0 % en peso de goma xantana; siendo el equilibrio (k) agua.

12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica líquida que comprende microfluidizar C1100 15 sólido en un vehículo acuoso para formar una suspensión de nanoparticulado C1100, en el que el nanoparticulado C1100 tiene un tamaño de partícula D_{50} menor de 2 μm y/o un tamaño de partícula D_{90} menor de 7 μm , opcionalmente: (a) que sirve para preparar una composición farmacéutica líquida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y/o (b) en el que el vehículo acuoso comprende agua y: (i) al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6; y/o (ii) al menos un conservante 20 como se define en la reivindicación 7; y/o (iii) al menos un agente edulcorante como se define en la reivindicación 7; y/o (iv) al menos un agente saborífero como se define en la reivindicación 7; y/o (c) el proceso comprende adicionalmente añadir glicerol y/o sorbitol y/o hidroxipropil metilcelulosa y/o un agente saborífero al vehículo acuoso después de la microfluidización, que comprende opcionalmente además la etapa de homogeneizar el glicerol y/o sorbitol y/o hidroxipropil metilcelulosa y/o un agente saborífero con el vehículo acuoso; y/o (d) el vehículo acuoso 25 comprende agua y: (i) al menos un tensioactivo farmacéuticamente aceptable como se define en la reivindicación 6; y/o (b) al menos un conservante como se define en la reivindicación 7.

13. Una composición farmacéutica líquida que puede obtenerse mediante el proceso de la reivindicación 12.

30

14. Una composición farmacéutica líquida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o 13, para su uso en terapia o profilaxis.

15. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o 13, para su uso en 35 el tratamiento o profilaxis de la distrofia muscular de Duchenne o la distrofia muscular de Becker.

16. Una composición como se define en la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne, en la que dicho tratamiento comprende la administración oral de dicho nanoparticulado C1100 a una dosis de 0,01 mg a 10 g por día.

40

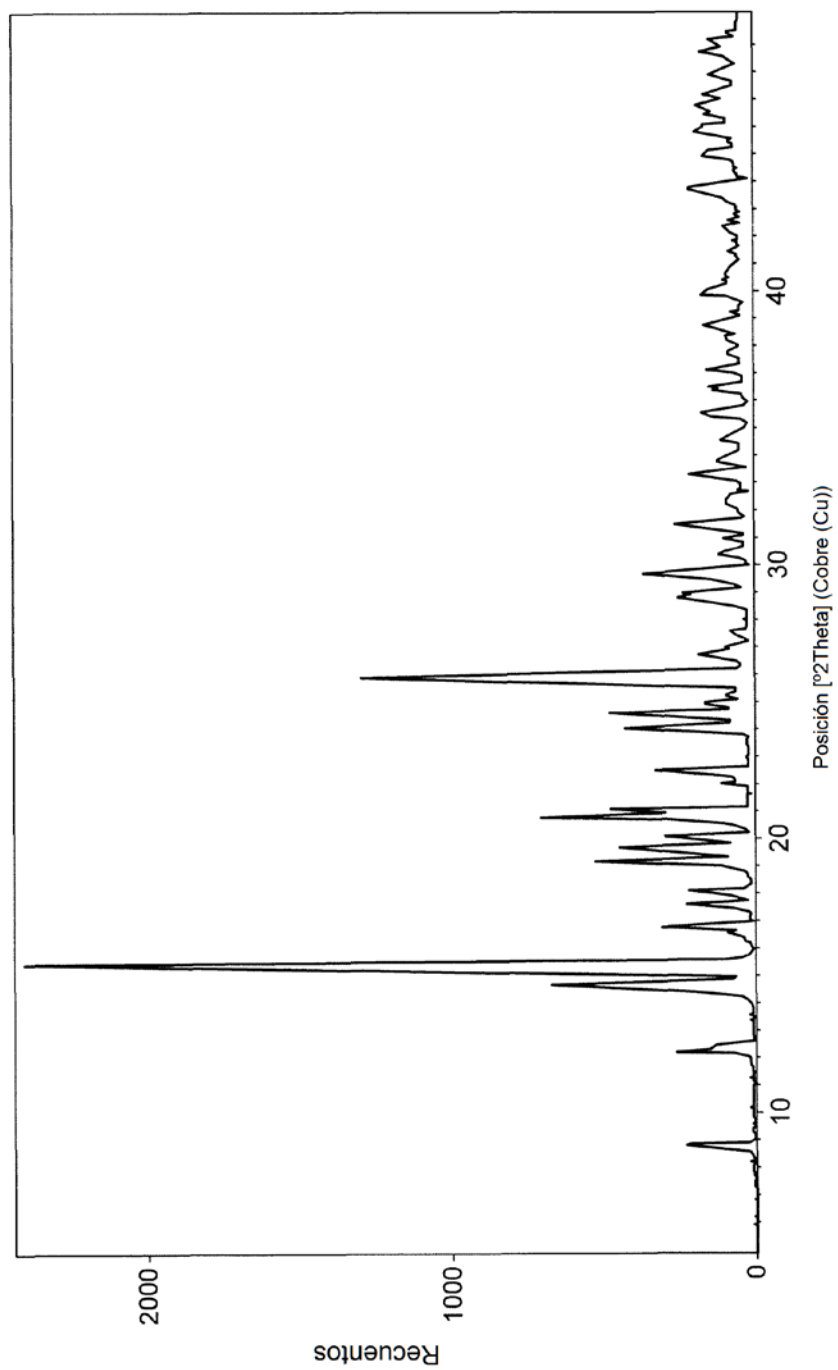


FIG. 1

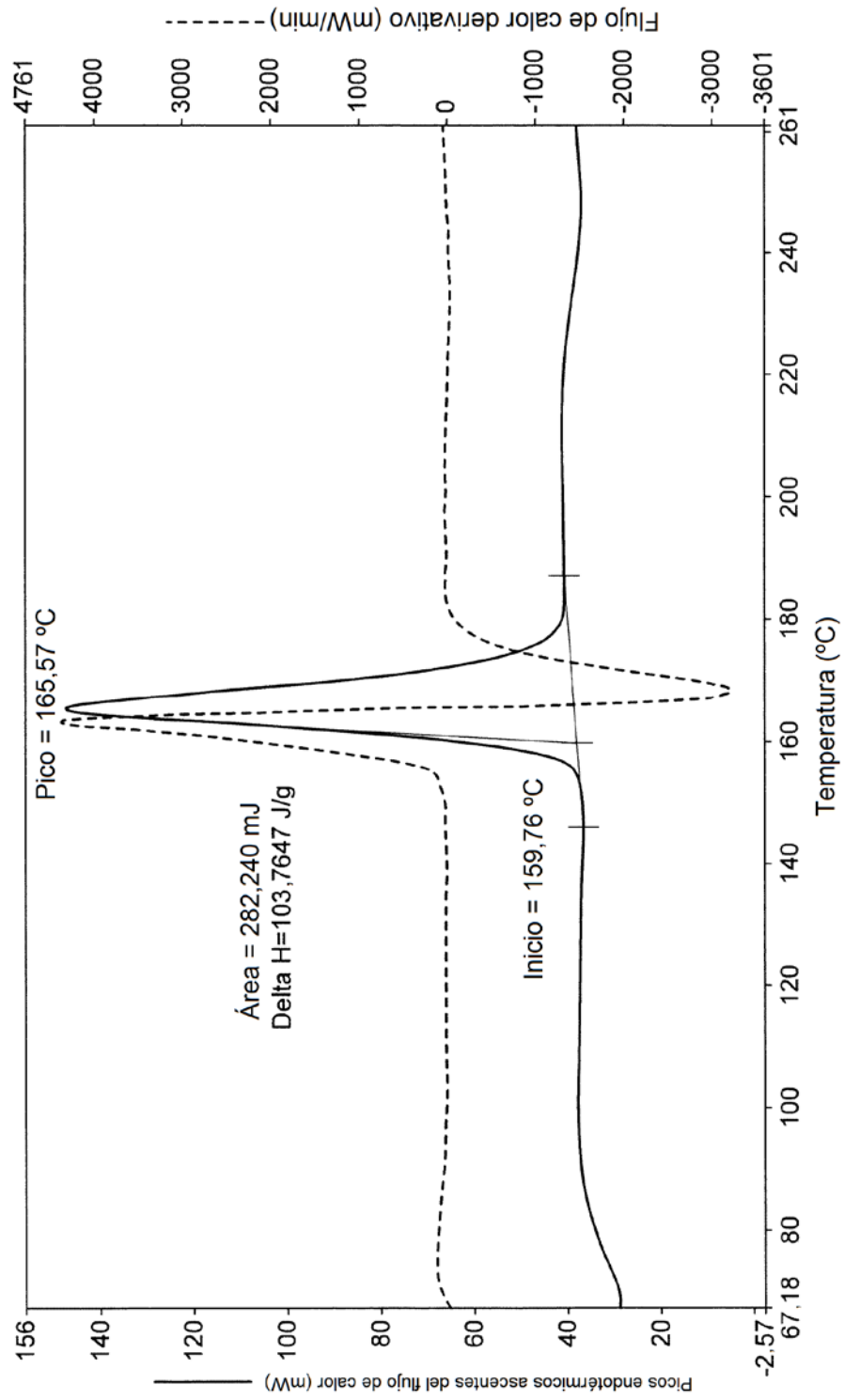


FIG. 2

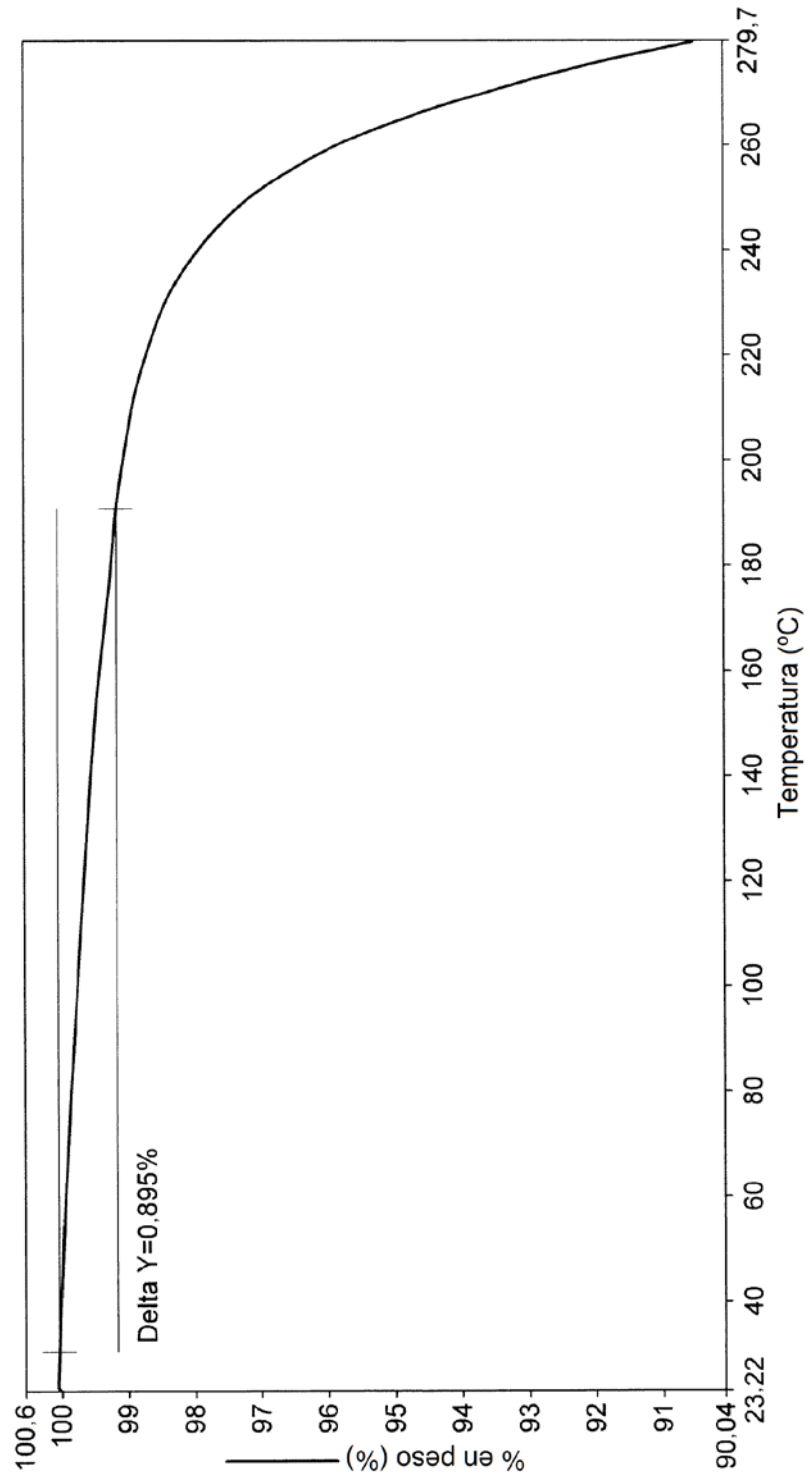


FIG. 3

FIGURA 4

(A)

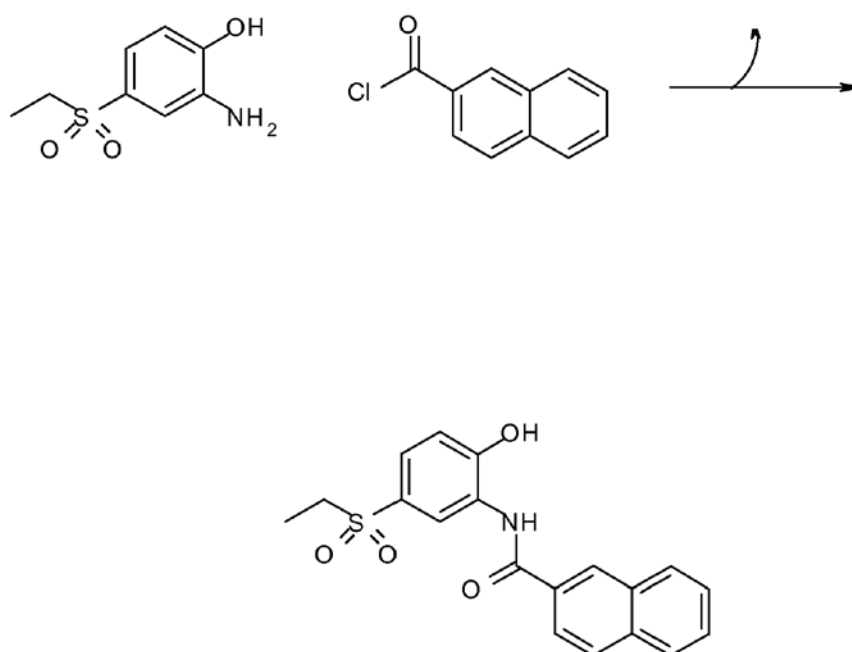
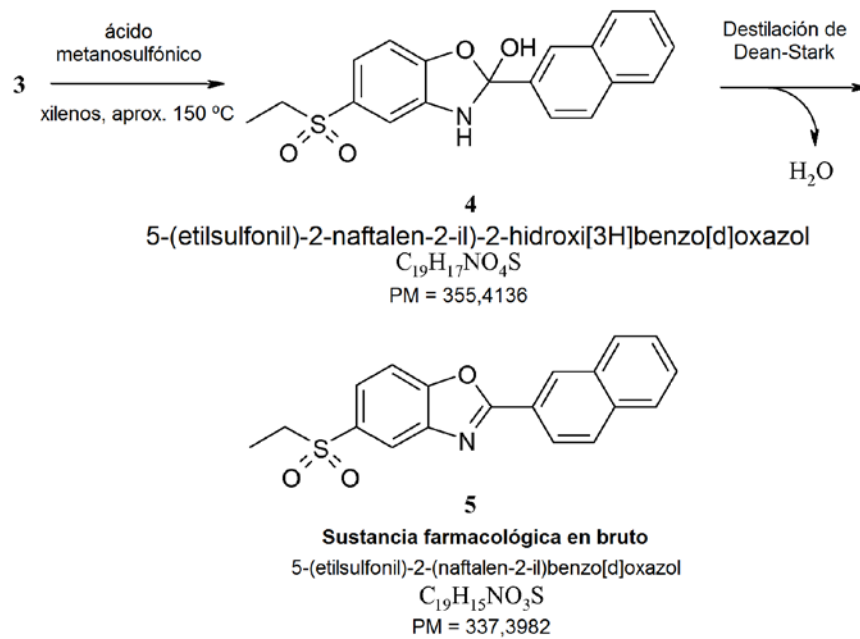


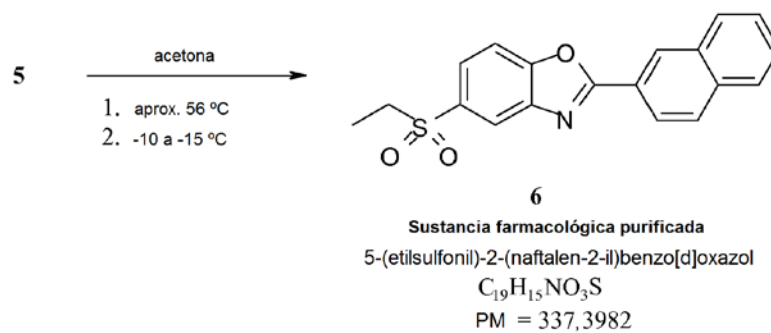
FIGURA 4

(B)

Etapa 1-2: Deshidratación catalizada por ácido para formar la sustancia farmacológica en bruto (5)



Etapa 2-1: Recristalización de 5 en bruto para formar la sustancia farmacológica purificada (6)



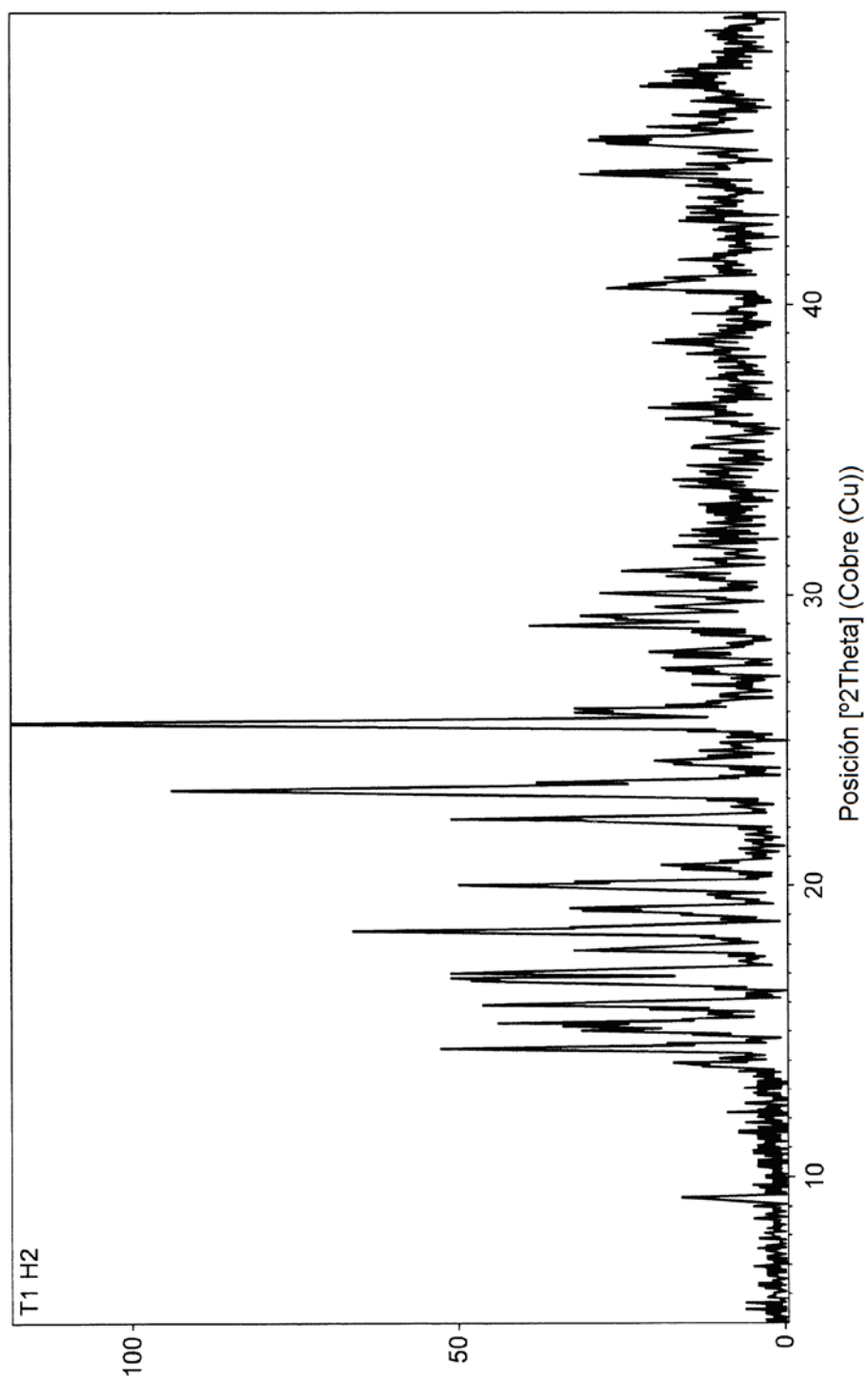
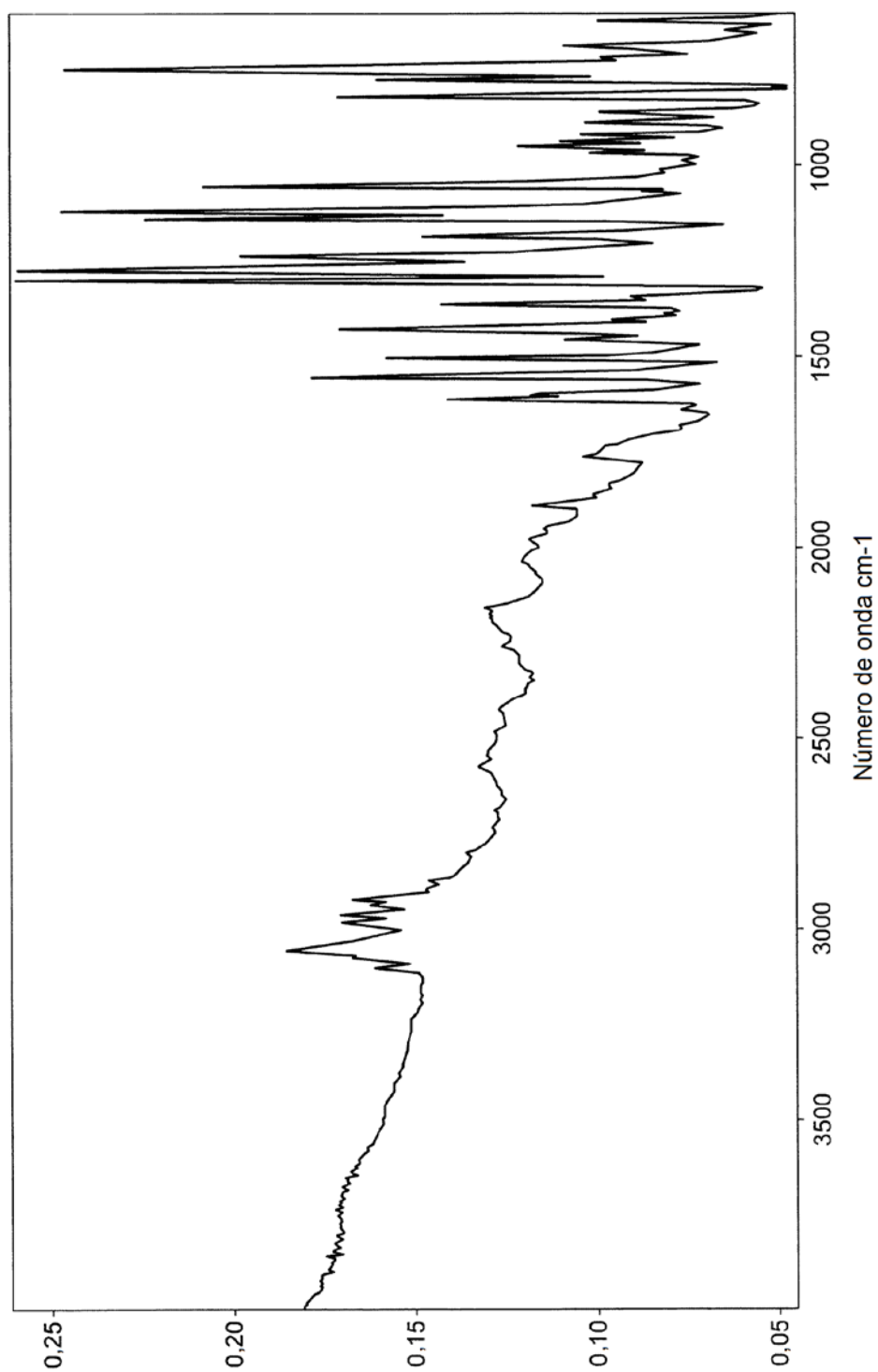


FIG. 5



Número de onda cm⁻¹

FIG. 6

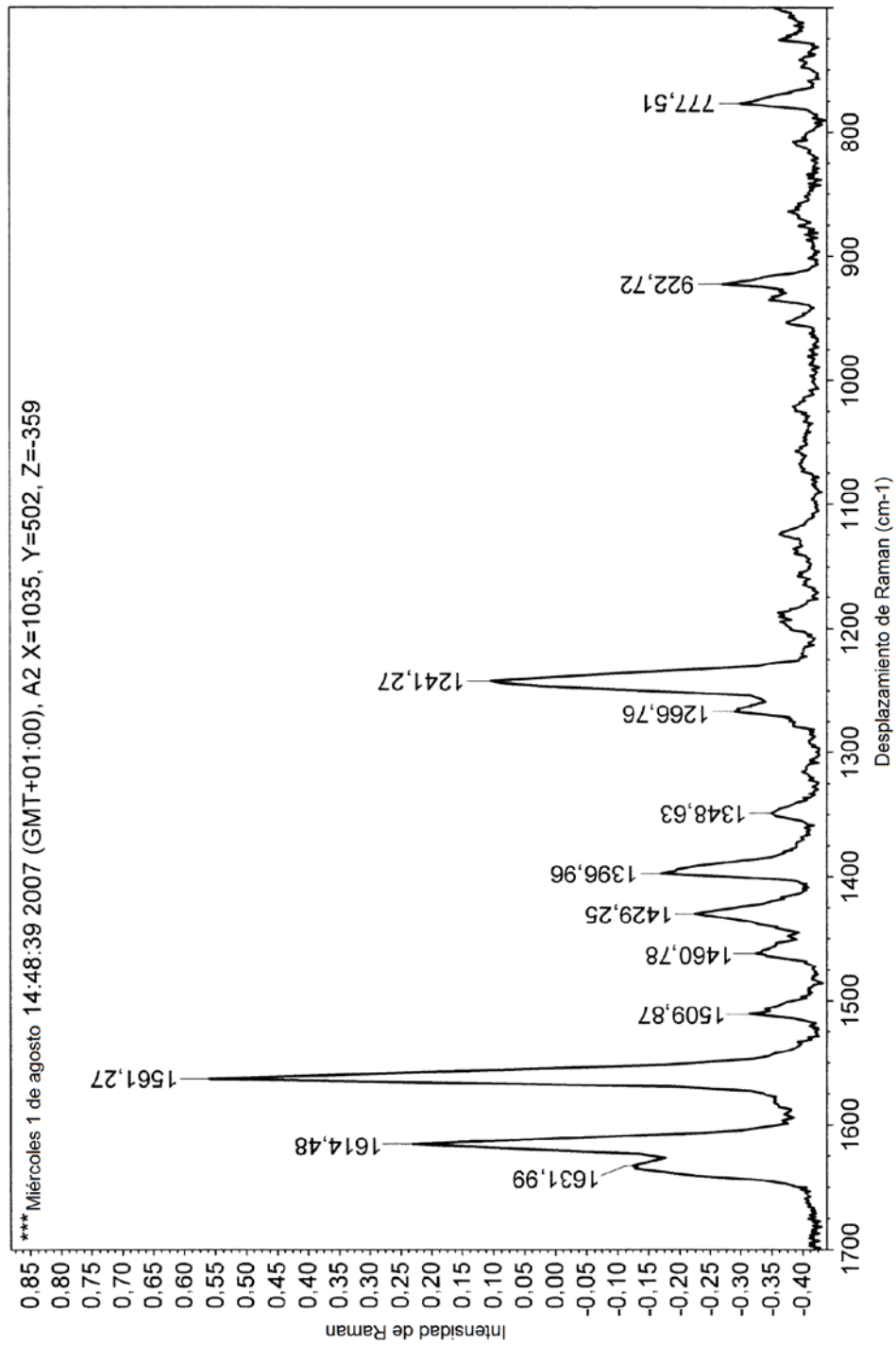
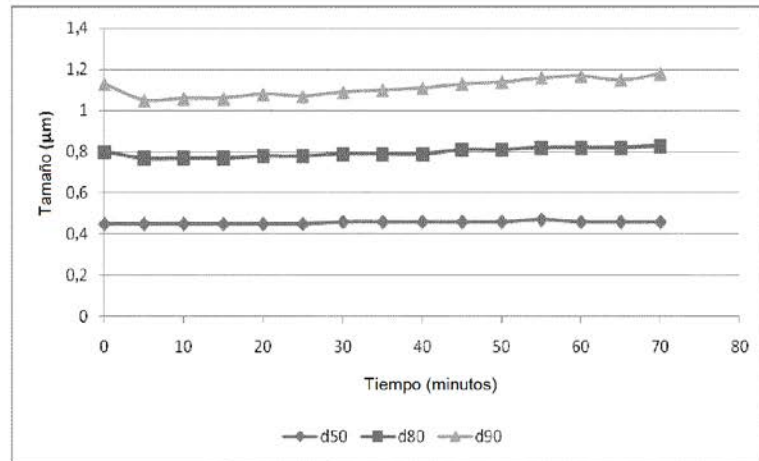


FIG. 7

FIGURA 8

A



B

