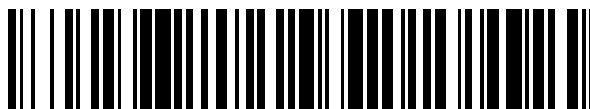


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 979**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2012** **PCT/US2012/020579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012** **WO12096859**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2012** **E 12704565 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017** **EP 2663292**

54 Título: **Formas de dosificación oral de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico**

30 Prioridad:

10.01.2011 US 201161431355 P

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

18.09.2017

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US

72 Inventor/es:

CHEN, MING, J.;
HUI, HO-WAH;
LEE, THOMAS;
KURTULIK, PAUL y
SURAPANENI, SEKHAR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 632 979 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

Formas de dosificación oral de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

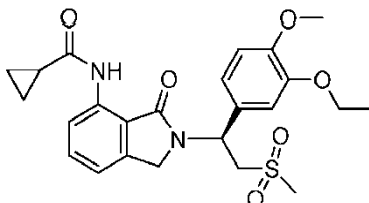
1. Campo de la invención

- 5 En la presente memoria se proporcionan formas de dosificación orales de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico, y métodos para preparar las formas de dosificación. Además, se describen en la presente memoria métodos de su uso para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

2. Antecedentes de la invención

- 10 Un objetivo en el desarrollo de un fármaco es proporcionar formas de dosificación que permitan mantener una cierta cantidad o concentración de fármaco en el cuerpo de un sujeto que permanecerá constante durante varias horas. A menudo esto puede no conseguirse mediante comprimidos que se disgregan de forma rápida tradicionales, ya que estos comprimidos liberan el ingrediente activo contenido en ellos de una vez. Por esta razón, se han desarrollado formas de dosificación alternativas que son capaces de mejorar la biodisponibilidad de un fármaco tras la administración oral. Véase, por ejemplo, La patente de EEUU nº de publicación 2007/0104780.

La {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto A) tiene la siguiente estructura:

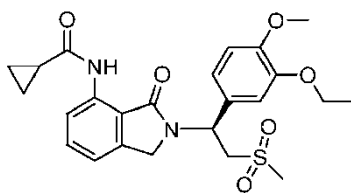


- 20 El Compuesto A exhibe una mala solubilidad acuosa (2 µg/ml), y generalmente no es adecuado para la administración oral por formulaciones convencionales. Por lo tanto, existe una necesidad de formulaciones alternativas del Compuesto A con el fin de aumentar la biodisponibilidad del fármaco tras la administración oral. En la presente memoria se proporcionan formas de dosificación oral que abordan esta necesidad.

3. Compendio de la invención

- 25 En la presente memoria se proporcionan formas de dosificación orales de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto A), y métodos para preparar las formas de dosificación. Además, se describen métodos de su uso para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

La presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I):

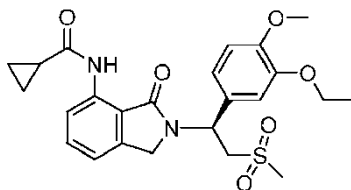


(I)

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la forma de dosificación oral consiste en aproximadamente 9% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 51% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 34% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio; o en el que la forma de dosificación consiste en aproximadamente 7% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 63% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 24% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio; o en el que la forma de dosificación consiste en aproximadamente 9% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 51% en peso de copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, aproximadamente 34% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio.

40

La presente invención proporciona además una dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la forma de dosificación oral se prepara mediante el siguiente procedimiento:

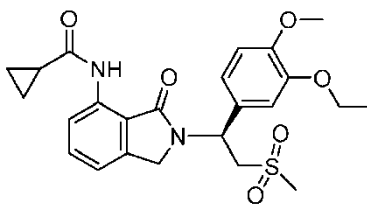
- 5 (i) mezclar el compuesto de fórmula (I) con hidroxipropil metilcelulosa o copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo;
- (ii) procesar el producto mezclado de (i) por extrusión en estado fundido a 190°C;
- (iii) moler el producto extrudido de (ii) utilizando un tamiz de 18 mallas;
- (iv) mezclar el extrudido molido de (iii) con croscarmelosa sódica y manitol previamente tamizados;
- 10 (v) mezclar el producto de (iv) con estearato de calcio previamente tamizado; y
- (vi) encapsular el producto mezclado de (v).

En una forma de realización especial de la presente invención, la mezcla de las etapas (i) y (iv) es para 460 rotaciones cada una usando un mezclador agitador. En otra forma de realización especial de la presente invención, la mezcla de la etapa (v) es para 75 rotaciones utilizando un mezclador agitador. En otra forma de realización especial adicional de la presente invención, se usa un encapsulador semiautomático en la etapa (vi).

- 15 Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria comprenden excipientes que, cuando se preparan según los métodos proporcionados en la presente memoria, aumentan la biodisponibilidad oral del Compuesto A.

- 20 Sin estar ligados a una teoría particular, se cree que las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria aumentan la biodisponibilidad del Compuesto A, un fármaco poco soluble, mejorando la solubilidad y la velocidad de disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal.

En un aspecto descrito en la presente memoria es una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la forma de dosificación oral comprende además manitol, croscarmelosa sódica, estearato de calcio y uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.

- 30 En otra forma de realización, se proporciona en la presente memoria un método para preparar una forma de dosificación oral de la presente invención que comprende un compuesto de fórmula (I) mediante el siguiente proceso:

- (i) mezclar el compuesto de fórmula (I) con hidroxipropilmetilcelulosa;
- (ii) procesar el producto mezclado de (i) por extrusión en estado fundido a 190°C;
- (iii) moler el producto extrudido de (ii) utilizando un tamiz de 18 mallas;
- (iv) mezclar el extrudido molido de (iii) con croscarmelosa sódica y previamente tamizados;

(v) mezclar el producto de (iv) con estearato de calcio previamente tamizado; y

(vi) encapsular el producto mezclado de (v).

5 También se describen en la presente memoria métodos para tratar, prevenir o manejar trastornos mejorados por la reducción de niveles de TNF- α en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, prevención o tratamiento una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto A, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, tal como se formula en la presente memoria..

3.1. Breve descripción de las figuras

FIG. 1 muestra un diagrama para la preparación de cápsulas extruidas en estado fundido del Compuesto A.

10 FIG. La figura 2 muestra el perfil de disolución del Compuesto A en las formulaciones 1 a 3 de la cápsula HME.

FIG. La figura 3 muestra el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la formulación 5 secada por pulverización después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 8 meses.

FIG. La figura 4 muestra el gráfico de calorimetría de barrido diferencial de la formulación 6 secada por pulverización después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 8 meses.

15 FIG. 5 muestra el gráfico de calorimetría de barrido diferencial de la formulación 7 secada por pulverización después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 8 meses.

FIG. La figura 6 muestra el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la formulación 8 secada por pulverización después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 8 meses.

20 FIG. 7 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo de formulaciones secadas por pulverización 5 a 8 después de almacenamiento a temperatura ambiente durante 8 meses.

FIG. 8 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de las formulaciones HME 9 a 12.

FIG. 9 muestra el gráfico de calorimetría de barrido diferencial de formulación de HME del Compuesto A en 25% de HPMC E3.

25 FIG. 10 muestra el gráfico de calorimetría de barrido diferencial de la formulación de HME del Compuesto A en HPMC E3 al 15%.

3.2. Definiciones

Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente a un ser humano.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término sales farmacéuticamente aceptables se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos.

35 Tal como se usa en la presente memoria y salvo que se indique lo contrario, el término profármaco significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen derivados y metabolitos de un compuesto descrito en la presente invención que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por 1 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5a ed. 1995).

40 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente exento del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exenta de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente

50

más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se usa en la presente memoria y salvo que se indique otra cosa, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término "efectos adversos" incluye, toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, aumentos en los tiempos de sangrado debido, por ejemplo, trombocitopenia y prolongación de la gestación, náuseas, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extrapiramidales, acatisia, cardiotoxicidad incluyendo alteraciones cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. El término "toxicidades gastrointestinales" incluye ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales. El término "toxicidad renal" incluye condiciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, las frases "reduce o evita efectos adversos" y "reducir o evitar efectos adversos" significan la reducción de la gravedad de uno o más efectos adversos como se definen en la presente memoria.

- 15 Debe observarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, debe ser considerada de más peso la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas en negrita o en trazos, debe interpretarse que la estructura o porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

- 20 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, el término "cristalino" y términos relacionados utilizados en la presente memoria, cuando se usan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique lo contrario, significan que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino como se determina por difracción de rayos X. Véase, *por ejemplo*, Remington: La ciencia y la práctica de la farmacia, 21ª edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Baltimore, MD (2005).; La Farmacopea de los Estados Unidos, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

- 25 Tal como se usa en la presente memoria y salvo que se especifique lo contrario, el término "formas cristalinas", "formas cristalinas" y términos relacionados en la presente memoria se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyen polimorfos, solvatos, hidratos y/u otros complejos moleculares. En ciertos casos, una forma cristalina de una sustancia puede estar sustancialmente exenta de formas amorfas y/u otras formas cristalinas. En algunos otros casos, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas sobre una base en peso. En algunos otros casos, una forma cristalina de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertos casos, una forma cristalina de una sustancia puede ser del 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90%, físicamente y/o químicamente puro.

- 35 Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, los términos "solvato" y "solvatado" se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. Los términos hidrato e hidratado se refieren a un solvato en el que el disolvente comprende agua. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de solvato particular. Similarmente, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de hidrato particular. El término solvato desolvatado, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que puede prepararse eliminando el disolvente de un solvato.

- 40 Tal como se usan en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, los términos "aproximadamente" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, un intervalo de temperatura o temperatura específico, tal como, por ejemplo, que describe un evento térmico DSC o TGA, incluyendo, por ejemplo, fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio masivo, tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o la humedad; un disolvente o contenido de agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición de pico, tal como, por ejemplo, en análisis por espectroscopia IR o Raman o XRPD; indican que el valor o el intervalo de valores puede desviarse en una extensión considerada razonable para un experto en la técnica mientras que todavía describe la forma sólida particular. Por ejemplo, en formas de realización particulares, los términos "aproximadamente" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto y a menos que se especifique lo contrario, indican que el valor numérico o el intervalo de valores puede variar dentro del 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%, o 0,25% del valor o intervalo de valores recitado.

Tal como se usa en la presente memoria y a menos que se especifique lo contrario, una muestra que comprende una forma cristalina particular o una forma amorfa que es "sustancialmente pura" por ejemplo, sustancialmente exenta de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene, en particular, menos del 25%, 20%,

15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% en peso de una o más formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

Tal como se usa en la presente memoria y a no ser que se especifique lo contrario, una muestra o composición que está "sustancialmente exenta" de una o más formas sólidas y/u otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en casos particulares, menos de aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% en peso de una o más de otras formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "trato", "tratar" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertos casos, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con tal enfermedad o trastorno. En algunos casos, los términos se refieren a la administración de un compuesto descrito en la presente memoria, con o sin otro agente activo adicional, después del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno o de uno o más de sus síntomas. En ciertos casos, los términos se refieren al tratamiento con o administración de un compuesto descrito en la presente memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos a pautas de administración preventivas. Además, los pacientes que tienen una historia de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico."

Tal como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique lo contrario, los términos maneja, manejar y manejo se refieren a prevenir o retardar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que un paciente deriva de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan lugar a una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "manejo" abarca el tratamiento de un paciente que ha sufrido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. El término cantidad terapéuticamente eficaz puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

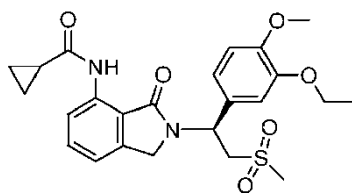
Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

El término "composición", tal como se usa en la presente memoria, pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en el producto especificado en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

4. Descripción detallada

Se proporcionan en la presente memoria formas de dosificación oral de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto A), y métodos para preparar las formas de dosificación. Además, se describen en la presente memoria métodos de su uso para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

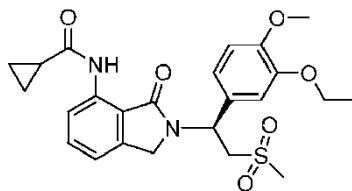
La presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la forma de dosificación oral consiste en aproximadamente 9% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 51% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 34% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio; o en el que la forma de dosificación consiste en aproximadamente 7% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 63% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 24% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio; o en el que la forma de dosificación consiste en aproximadamente 9% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 51% en peso de copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, aproximadamente 34% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio.

La presente invención proporciona además una dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la forma de dosificación oral se prepara mediante el siguiente procedimiento:

- (i) mezclar el compuesto de fórmula (I) con hidroxipropil metilcelulosa o copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo;
- (ii) procesar el producto mezclado de (i) por extrusión en estado fundido a 190°C;
- (iii) moler el producto extrudido de (ii) utilizando un tamiz de 18 mallas;
- (iv) mezclar el extrudido molido de (iii) con croscarmelosa sódica y manitol previamente tamizados;
- (v) mezclar el producto de (iv) con estearato de calcio previamente tamizado; y
- (vi) encapsular el producto mezclado de (v).

En una forma de realización especial de la presente invención, la mezcla de las etapas (i) y (iv) es para 460 rotaciones cada una usando un mezclador agitador. En otra forma de realización especial de la presente invención, la mezcla de la etapa (v) es para 75 rotaciones utilizando un mezclador agitador. En otra forma de realización especial adicional de la presente invención, se usa un encapsulador semiautomático en la etapa (vi).

Las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente invención comprenden excipientes que, cuando se preparan de acuerdo con los métodos proporcionados en la presente memoria, aumentan la biodisponibilidad oral del Compuesto A. Sin estar unidos a una teoría particular, se cree que las formas de dosificación oral proporcionadas aumentan la biodisponibilidad del Compuesto A, un fármaco poco soluble, mejorando la solubilidad y la velocidad de disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad relativa del Compuesto A puede mostrarse mediante un parámetro farmacocinético, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) del Compuesto A administrado por vía oral frente al AUC de un control (AUC_{CONTROL}). La biodisponibilidad relativa mide la biodisponibilidad (estimada como AUC) de un determinado fármaco en comparación con otra formulación del mismo fármaco. Las AUC_{CONTROL} se basa en la formulación humana en cápsulas de mezcla seca como la formulación de control, como se indica en el Ejemplo 5. En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento dan como resultado un aumento en la biodisponibilidad del Compuesto A en al menos aproximadamente 100%; 200% o 300%. En algunas realizaciones, la biodisponibilidad mejorada del Compuesto A da como resultado una AUC/AUC_{CONTROL} de al menos aproximadamente 3,0.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente memoria se preparan por extrusión en estado fundido.

Se describen en la presente memoria también formas de dosificación oral que se preparan mediante técnicas de emulsión basadas en lípidos.

- 5 Se describen en la presente memoria también formas de dosificación oral que se preparan mediante técnicas de secado por pulverización y/o formación de película.

En un aspecto de la descripción, las formas de dosificación oral descritas en la presente invención son formulaciones de lípidos preparadas por microemulsión semisólida y/o técnicas de suministro de fármaco auto-(micro)-emulsionadas. En ciertos casos, las formulaciones de lípidos descritas en la presente memoria comprenden uno o más excipientes basados en lípidos. Los excipientes a base de lípidos se seleccionan, por ejemplo, de 10 vitamina E, aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor RH 40, Cremophor EL o Cremophor ELP). En un aspecto de la descripción, se utiliza una combinación de Vitamina E TPGS y Cremophor RH 40.

En otras formas de realización, la biodisponibilidad del Compuesto A puede mejorarse mediante la reducción del tamaño de partícula, además de los métodos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, la 15 reducción del tamaño de partícula se puede lograr mediante un proceso de micronización de nanopartículas. Tales procesos son apreciados por los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005).

En ciertas formas de realización, las formas de dosificación oral proporcionadas en este documento están en forma de comprimido o cápsula. En una forma de realización, la forma de dosificación oral es un comprimido. En una forma 20 de realización, la forma de dosificación oral es una cápsula.

En el presente documento se describen métodos para tratar, prevenir o controlar trastornos mejorados mediante la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, prevención o tratamiento una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato 25 farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de la producción de TNF- α en mamíferos incluyen: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; shock séptico; septicemia; choque endotóxico; shock hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión de reperfusión post-isquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo del injerto; enfermedad autoinmune; 30 espondilitis reumatoide; afecciones artríticas, tales como artritis psoriásica, artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria intestinal; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; nefritis lúpica; lupus eritematoso cutáneo; sarcoidosis pulmonar; eritema nodoso leproso (ENL) en lepra; daño por radiación; asma; y lesión alérgica hiperóxica. Tales desórdenes incluyen además cánceres de la cabeza, tiroides, cuello, ojos, piel, boca, garganta, esófago, pecho, hueso, médula ósea, pulmón, 35 colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, suprarrenal, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, corazón y combinaciones de los mismos. Los cánceres específicos que pueden ser tratados mediante este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.

40 En algunos aspectos, se describen métodos para tratar o prevenir cáncer, tumores sólidos y cánceres hematológicos o trastornos hematológicos y en particular mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, enfermedad mieloproliferativa, leucemia mieloide aguda y leucemia linfocítica crónica en un paciente que comprende administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato 45 farmacéuticamente aceptable de los mismos; en particular en el que el paciente es un mamífero.

En otro aspecto de la descripción de la presente invención es un método de inhibición de PDE4 que comprende poner en contacto PDE4 en una célula (por ejemplo, una célula de mamífero) con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos (en los que casos particulares abarcan formas sólidas que comprenden 50 el Compuesto A como se describe en la presente memoria).

En otros aspectos descritos en la presente son métodos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los 55 trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen, asma, inflamación (por ejemplo, inflamación debida a reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, neumonitis inflamatoria, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas o agudas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, lupus eritematoso cutáneo o colitis.

- En otros aspectos de la descripción son métodos para controlar los niveles de AMPc en una célula que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como se usa en la presente memoria, el término "controlar los niveles de AMPc" incluye prevenir o reducir la velocidad de degradación del monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMPc) en una célula o aumentar la cantidad de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico presente en una célula, preferiblemente una célula de mamífero, más preferiblemente una célula humana. En un método particular, la velocidad de degradación de AMPc se reduce en aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200 o 500 por ciento en comparación con la velocidad en células comparables que no han sido puestas en contacto con un compuesto de la descripción.
- En otros aspectos de la descripción son métodos para tratar o prevenir la depresión, asma, inflamación, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación debida a reperfusión, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades crónicas o pulmonares inflamatorias, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo; en particular en el que el paciente es un mamífero.

- En algunos métodos descritos en la presente memoria, se administra de forma adjunta un compuesto descrito en la presente memoria, o un polimorfo, profármaco, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, con al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen fármacos contra el cáncer, antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestionantes.

4.1. Métodos de fabricación

Las formulaciones del Compuesto A pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos de fabricación.

- Las dispersiones sólidas del Compuesto A se pueden preparar para su uso como se describe en la presente memoria (i) mezclar el Compuesto A con hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); (ii) procesar la mezcla resultante mediante extrusión en estado fundido; (iii) moler el producto extrudido; (iv) mezclar el producto extrudido molido con croscarmelosa de sodio y manitol previamente tamizados; (v) mezclar el producto con estearato de calcio previamente tamizado; y (vi) encapsular el producto mezclado.
- Las formulaciones a base de lípidos del Compuesto A pueden prepararse para su uso como se describe en la presente memoria mediante la fusión de uno o más excipientes a base de lípidos, la combinación con el Compuesto A y el llenado del producto resultante en cápsulas de gelatina. En ciertos casos, el (los) excipiente (s) a base (s) de lípidos están seleccionados de Vitamina E TPGS y aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor RH 40, Cremophor EL o Cremophor ELP). En algunos casos, se utiliza una combinación de Vitamina E TPGS y Cremophor RH 40.
- Las formulaciones secadas por pulverización del Compuesto A pueden prepararse para su uso como se describe en la presente memoria disolviendo el Compuesto A con uno o más excipientes en un disolvente, y secando por pulverización la solución del fármaco. En ciertos casos, el uno o más excipientes está seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC E3, HPMC E5), poli(metacrilato de butilo-metacrilato de co-2-dimetilaminoetilo-metacrilato de co-metilo) (1: 2: 1) (Eudragit® E PO), polivinilpirrolidona por ejemplo, PVP K12) y un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (por ejemplo, PVP VA 64, Kollidon® VA64).

Los ejemplos de la presente memoria proporcionan formulaciones específicas preparadas de acuerdo con los métodos anteriores.

4.2. Composiciones farmacéuticas

- Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación descritas en la presente memoria también comprenden típicamente uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En algunos aspectos de la descripción, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria comprende una o más formas sólidas, un compuesto descrito en la presente memoria y al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen: fármacos anti-cáncer y terapias anti-inflamatorias incluyendo las descritas en la presente memoria.

- Ejemplos de formas de dosificación orales incluyen: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; trociscos pastillas; dispersiones; aerosoles, por ejemplo, inhaladores; geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria variarán típicamente dependiendo de su uso. Estas variaciones serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington: La Ciencia y la Práctica de la Farmacia, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2005).

- 5 Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y se describen ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o en una forma de dosificación depende de una diversidad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo la forma en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por
10 *ejemplo*, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación.

- 15 Las composiciones exentas de lactosa descritas en la presente memoria pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y están enumerados, *por ejemplo*, en la US Pharmacopoeia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden un ingrediente activo, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación exentas de lactosa preferidas comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

- 20 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por *ejemplo*, la adición de agua (*por ejemplo*, 5%) es ampliamente aceptado en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de formulaciones en el tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, páginas 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la
25 descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia puesto que el contenido de agua y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

- 30 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o con bajo contenido en agua y condiciones de bajo contenido en agua o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con el contenido de agua y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

- 35 Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con ello, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidos en kits de formulario adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen hojas metálicas herméticamente selladas, plásticos, recipientes monodosis (*por ejemplo*, viales), blísteres y tiras.

- 40 Las formas de dosificación descritas en la presente memoria descriptiva pueden comprender además uno o más compuestos que reducen la velocidad por la cual se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan en la presente memoria como "estabilizadores", incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

- 45 Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como la vía por la que se va a administrar a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas descritas en este documento se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, administradas como una dosis única una vez al día en la mañana, pero preferiblemente como dosis divididas a lo largo del día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre
50 aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En la administración del paciente, la terapia puede iniciarse a una dosis más baja, tal vez de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg al día como dosis única o dividida en dosis, dependiendo de la respuesta global del paciente.

- 55 Las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como comprimidos (*por ejemplo*, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (*por ejemplo*, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver *generalmente* Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas descritas en la presente invención se preparan combinando el ingrediente (s) activo (s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral o en aerosol incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Tales formas de dosificación se pueden preparar por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación oral descritas en la presente invención incluyen aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, Números. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria incluyen talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria está típicamente presente en aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen los materiales vendidos como AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICELRIC-581™, AVICEL-PH-105™ (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica (CMC sódica) vendida, por ejemplo, como AVICEL RC-581™. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM™.

Se pueden usar disgregantes en las composiciones de la presente invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un medio acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. De este modo, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado ni demasiado poco para alterar de forma perjudicial la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación oral sólidas de la invención. La cantidad de disgregante utilizada varía en función del tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden usar en la presente memoria incluyen agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica, almidón de almidón sódico, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que se pueden usar en la presente invención incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200™, fabricado por WR Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O- SIL™ (un producto de dióxido de silicio pirogénico

vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se utilizan finalmente, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente uno por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Las formas de dosificación que comprenden un compuesto se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen los descritos en las patentes de EEUU números: 3,536,809; 3,598,123; 3,845,770; 3,916,899; 4,008,719; 5,059,595; 5,073,543; 5,120,548; 5,354,556; 5,591,767; 5,639,476; 5,674,533 y 5,733,566. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las descritas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. Por lo tanto, la invención comprende monodosis adecuadas para administración oral tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos en comparación con la obtenida por sus correspondientes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia de fármaco para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad extendida del fármaco, la reducción de la frecuencia de dosificación y el aumento del cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberación gradual y continua de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.3. Métodos de tratamiento

En la presente memoria se describen procedimientos para tratar, prevenir y manejar enfermedades o trastornos mejorados por la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, prevención o manejo una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de una forma de dosificación oral de liberación controlada descrita en la presente memoria.

Trastornos mejorados por la inhibición de TNF- α incluyen: cardiopatía, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxina, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio; tumores sólidos, incluyendo sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrional, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; y neoplasias hematológicas incluyendo leucemia linfoblástica aguda "LLA", leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda "AML", leucemia promielocítica aguda "APL", leucemia aguda monoblastica, leucemia aguda eritroleucémica, leucemia aguda megacarioblástica, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "CML", leucemia linfocítica crónica "CLL", leucemia de células pilosas, mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo leucemia linfoblástica, mielógena y mielocíticas.

Métodos específicos descritos en la presente memoria descriptiva comprenden además la administración de un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen fármacos anticancerosos tales como: agentes alquilantes, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, inhibidores de topoisomerasa y vacunas contra el cáncer.

Agentes terapéuticos adicionales específicos incluyen: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesilucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-lb; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza uracil; uredepa; vaporeotide; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinelurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina. Otros fármacos contra el cáncer incluyen: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesilucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-Cdp-DI-Ptba; arginina desaminasa; asulacrina atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; viruela del canario II-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; carest M3; Carn 700; inhibidor derivado del cartilago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloro; cloroquinolaxina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; octoesfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dextrapamil; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil-espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina Sa; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfame; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; mannostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarone; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de Mif; mifepristona; mitefosina; mirimostim; ARN de doble hebra no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona;

mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor de múltiples genes de resistencia a genes; terapia con un supresor de tumores múltiple 1; agente contra el cáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto micobacteriano de la pared celular; miriaporona; n-acetildinalina; benzamidas n-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; 5 napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; nitroxido antioxidante; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargase; pelesina; 10 polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillíco; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; hidrocloreto de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placeina A; placeina B; inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteosoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleosido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safinol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; 20 semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos antisentido; inhibidores de la transducción de señal; moduladores de la transducción de señal; proteína de unión al antígeno monocatenario; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteiFna de unión a somatomedina; somermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidor de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; 25 sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metidida de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporquina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimuladora del tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirazapamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector; terapia génica eritrocítica; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina 35 estimalamer.

Se describe en la presente memoria también un método para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 en un paciente. Los trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen asma, inflamación, degeneración macular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica o aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet, lupus 40 eritematoso cutáneo, colitis, colitis ulcerosa y artritis o inflamación debida a la reperfusión. En algunos casos, las enfermedades o trastornos a tratar pueden ser enfermedades del pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonitis inflamatoria.

Métodos específicos descritos en la presente memoria pueden comprender la administración de un agente terapéutico adicional tal como fármacos antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestionantes. Ejemplos de tales 45 agentes terapéuticos adicionales incluyen: antihistamínicos que incluyen etanolaminas, etilendiaminas, piperazinas y fenotiazinas; fármacos antiinflamatorios; AINE, incluyendo aspirina, salicilatos, paracetamol, indometacina, sulindaco, etodolaco, fenamatos, tolmetina, ceterolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, derivados de pirazonol; y esteroides incluyendo esteroides corticales y esteroides adrenocorticales.

Como se ha indicado anteriormente, las formas de dosificación proporcionadas en este documento pueden usarse en el tratamiento o prevención de una amplia gama de enfermedades y afecciones. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un ingrediente activo particular de la invención en el manejo agudo o crónico de una enfermedad o afección puede variar con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y la vía por la que se administra el ingrediente activo. La dosis, y tal vez la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la 55 edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Las pautas de dosificación adecuadas pueden ser fácilmente seleccionadas por los expertos en la técnica con la debida consideración de tales factores. En general, el intervalo de dosis diaria recomendado para las condiciones descritas en este documento se sitúa dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, administrado como una dosis única una vez al día, preferiblemente como dosis divididas a lo largo de un día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de 60 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. Específicamente, la dosis diaria puede administrarse en formas de dosificación de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg o 100 mg (Q.D. o B.I.D.). En la administración del paciente, el

tratamiento debe iniciarse a una dosis más baja, tal vez de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentado si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg al día como dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Alternativamente, la dosis diaria es de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg.

- 5 Puede ser necesario utilizar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en la presente memoria en algunos casos, como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el profesional clínico o el médico encargado sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta individual del paciente.

4.3.1. Kits

- 10 Se describen en la presente memoria kits que, cuando se usan por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la presente descripción comprende una forma de dosificación unitaria de un compuesto descrito en la presente memoria, o una forma sólida farmacéuticamente aceptable o profármaco de la misma, y una forma de dosificación unitaria de un segundo ingrediente activo. Los ejemplos de los segundos ingredientes activos incluyen los que se enumeran en la presente memoria.

- 15

Los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar el ingrediente (s) activo (s). Ejemplos de tales dispositivos incluyen jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en forma sólida que debe reconstituirse para administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril libre de partículas que es adecuado para administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: agua para inyección USP; tales como, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer con lactato; vehículos miscibles con agua tales como alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

- 20
- 25

5. Ejemplos

Ciertas formas de realización de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

5.1. Ejemplo 1 Síntesis de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

- 30

Preparación de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo

Se cargó una mezcla de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (300,0 g, 1,66 moles de Acros Organics, Morris Plains, NJ) y ortoacetato de trimetilo (298,3 g, 2,48 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) en un matraz de 3 l de 3 bocas a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente y los componentes de bajo punto de ebullición generados durante la reacción se destilaron hasta una temperatura interna de 95-100°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas. Después de que se cargó heptano (1,50 l, de Aldrich Chemicals) en la mezcla de reacción durante 1,0-1,5 horas, la mezcla de reacción se sembró con 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (0,5 g) cuando se volvió turbia. La suspensión se enfrió a 0-5°C durante 0,5-1 hora y se mantuvo a 0-5°C durante otras 1,5-2 horas. El sólido se recogió por filtración bajo vacío, se lavó con heptano (3 x 300 ml) y se secó hasta un peso constante en una bandeja a 30-35°C bajo vacío a 13,33-16 kPa (100-120 torr). El rendimiento de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 292,0 g (91%), basado en 300,0 g de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico. Se encontró que el producto tenía una pureza > 99% medida por HPLC en base al porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1% medido por titulación de Karl Fisher.

- 35
- 40

Preparación de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (200,0 g, 1,02 moles, previamente preparado), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH, 162,0 g, 0,57 moles, de Aldrich Chemicals) y acetato de metilo 1,20 l, de Aldrich Chemicals) en un matraz de tres bocas de 3 l a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se calentara a reflujo durante 0,5-1 hora, se cargó durante 15-30 minutos una solución de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 8,6 g, 52 mmol, de Aldrich Chemicals) en 100 ml de acetato de metilo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6,5-8 horas hasta que la cantidad de 2-metil-6-nitrobenzoato que no había reaccionado fue menor de 5-10%. La mezcla de reacción se enfrió a 15-18°C y se mantuvo a 15-18°C durante 50-60 minutos. El sólido se filtró, se lavó con acetato de metilo frío (es decir, 5-10°C) (2 x 100 ml) hasta que quedó menos de 3% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo en el sólido. A continuación, después de que se cargó heptano (1,00 l) en el filtrado, la fase orgánica de la capa superior se lavó con 2% de salmuera (2 x 500 ml) y agua desionizada (1-2 x 500 ml) hasta que había menos de 0,5% porcentaje de área a 210 nm) de 5,5-dimetilhidantoína

- 45
- 50
- 55

sin reaccionar de acuerdo con la medida por HPLC. Después de concentrar la solución a presión reducida para eliminar aproximadamente 1,80-1,90 l de acetato de metilo, se cargó metil terc-butil éter (MTBE, 300 ml). Después de que la mezcla de reacción se calentara a reflujo a 65-70°C durante 10-15 minutos, la solución se enfrió a 50-55°C durante 0,5-1 hora y se sembró con 500 mg de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo a 45- 50°C. La suspensión se enfrió a 20-25°C y se mantuvo a 20-25°C durante 2-3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla fría de heptano y MTBE a 5-10°C en una proporción en volumen de 1: 2 (2 x 100 ml) y se secaron hasta un peso constante a 20-25°C bajo vacío a 13,33-16 kPa (100-120 torr). El rendimiento de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 185,2 g (66%), basado en 200,0 g de entrada de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo. Se encontró que el producto tenía una pureza > 98% medida por HPLC basándose en el porcentaje de área y un contenido de agua <0,1% medido por titulación de Karl Fisher.

Preparación de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina

Después de cargar una mezcla de 1,10 kg (2,46 moles) de sal de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina de N-acetil-L-leucina, 4,40 litros de agua desionizada y diclorometano (DCM, 5,50 litros) en un recipiente de reacción, se cargó una solución de hidróxido sódico (196,0 g, 4,90 moles) en 1,00 l de agua desionizada en el recipiente de reacción durante aproximadamente 5 minutos a 15-25°C. La mezcla resultante se agitó durante al menos 10 minutos a 15-25°C y después se dejaron separar las fases acuosa y orgánica. El pH de la fase acuosa superior se mantuvo o ajustó a pH 13-14. Las fases se separaron y la fase acuosa superior se extrajo con DCM (2x4,4 L). El pH de la fase acuosa se mantuvo a 13-14 durante las extracciones. Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con agua desionizada (3,3 l) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 11 o menos. El DCM se eliminó bajo vacío por debajo de 35°C. El contenido en agua del sólido residual debe ser <0,1% p/p medido por titulación de Karl Fisher. El sólido residual se secó azeotrópicamente con más DCM. El sólido se secó hasta un peso constante a vacío a 30-35°C para dar (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina en forma de un polvo blanco (639,0-672,0 g, Rendimiento del 95-100%).

Preparación de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona

Se preparó (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparado previamente en el Ejemplo 5.7.2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (104,7 g, 383 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 5.7.3), se cargó hidrógeno carbonato de sodio (67,5 g, 8,03 moles, de Aldrich Chemicals) y dimetilformamida (500 ml) en un matraz de 1 boca de 3 litros a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 70-75°C durante dos horas hasta que hubo menos de <2% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 95-100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se transfirió a un embudo de adición de 1 l. Después de que se cargó agua purificada (1500 ml) en un matraz de 5 bocas de 3 l, la mezcla de reacción en el embudo de adición se añadió en agua en el matraz de 5 bocas de 3 l a temperatura ambiente durante 1-2 horas, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración bajo vacío, se lavó con agua (3 x 300 ml) y metanol (2 x 400 ml) y después se cargó en un matraz de 3 bocas de 2 l seguido por metanol (1000 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración bajo vacío, se lavó con 200 ml de metanol (2 vol) y se secó hasta un peso constante a 40-45°C bajo vacío a 13,33-16 kPa (100-120 torr). El rendimiento de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona fue 123,0 g (78%), basado en 100,0 g de entrada de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. Se encontró que el producto tenía una pureza > 99% medida por HPLC en base al porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1% medido por titulación de Karl Fisher.

Preparación alternativa de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona

También se preparó (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparado previamente en el Ejemplo 5.7.2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina (104,7 G, 383 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 5.7.3), y polvo de carbonato de potasio (100,8 g, 730 mmol, de Aldrich Chemicals) en acetonitrilo (500 ml) se suspendió en acetonitrilo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 81-83°C durante aproximadamente dos horas hasta que hubo menos del 2% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. Después de enfriar la mezcla de reacción a 45-50°C, se cargó metanol (200 ml) durante 5-10 minutos. Después de dejar enfriar la mezcla a 20-25°C y agitar durante 2 horas, se cargó agua desionizada (1,40 l) durante 0,5-1 hora y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos y a 0-5°C durante 1-2 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua desionizada (3 x 300 ml) y se secó hasta <10% de contenido de agua, según se midió por titulación de Karl Fisher. El sólido se suspendió en metanol (750 ml) y se calentó a reflujo durante 1-1,5 horas. La suspensión se enfrió a 0-5°C durante 1,5-2 horas y se mantuvo a 0-5°C durante 1-1,5 horas. El sólido se filtró, se lavó con metanol 0-5°C (2 x 200 ml) y heptano (200 ml), y después se secó a 40-45°C bajo vacío hasta un peso constante. El rendimiento de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona fue 148,0 g (93%), basado en 100,0 g de entrada de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. Se encontró que el producto tenía una pureza > 99% medida por HPLC en base al porcentaje de área y un contenido de agua <1,0% medido por titulación de Karl Fisher.

Preparación del Compuesto A

Una mezcla de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona (60 g, 138 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 5.7.5), Pd al 10%/C (50% húmedo, 2,4 g, 4% en peso, de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido), acetato de etilo (780 ml) se cargó en un recipiente de Parr a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de purgar la mezcla con nitrógeno tres veces y con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se calentó a 40°C y después se eliminó el calor. La mezcla de reacción se agitó con hidrógeno a una presión entre 275,79-310,26 kPa (40-45 psi) durante 4-6 horas hasta que hubo ≤3% del intermedio de hidroxilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (2,54 cm de grosor) y luego se lavó en lecho con acetato de etilo (120 ml). El filtrado se transfirió a un matraz de 3 bocas de 3 l equipado con un embudo de adición de 50 ml. Después de cargar la N,N-diisopropiletilamina (29 ml, 165 mmol) en el matraz, se cargó el embudo de adición con cloruro de ciclopropilcarbonilo (13,0 ml, 145 mmol, de Aldrich Chemicals). El cloruro de ciclopropilcarbonilo se añadió a temperatura ambiente durante 1-2 horas a una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir heptano (300 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 4-6 horas. El sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con HCl 2 N (2 x 300 ml), agua (2 x 300 ml) y después heptano (2 x 300 ml). El producto bruto se secó a 40-45°C bajo vacío a 13,33-16 kPa (100-120 torr) hasta un peso constante. El rendimiento del Compuesto bruto (1) fue de 58 g (88%), basado en 60,0 g de aporte de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]-isoindolin-1-ona.

Recristalización del Compuesto A

Se cargó una mezcla de Compuesto bruto (1) (95,2 g, preparado previamente en el Ejemplo 5.7.6) y tetrahidrofurano (THF, 1,43 l) en un matraz de 3 l a 20-25°C bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 60-65°C hasta que se alcanzó la disolución. La suspensión se filtró a 45-50°C y el sólido se enjuagó con 95 ml de THF precalentado a 45-55°C. Después de separar por destilación aproximadamente 950-1150 ml de THF a presión normal durante 30-60 minutos, se cargó etanol absoluto (950 ml) a 55-60°C durante 5-10 minutos. Se eliminaron aproximadamente 350-400 ml de disolventes a presión normal hasta que la temperatura interna aumentó a 72-74°C. La suspensión resultante se calentó a reflujo a 72-75°C durante 30-60 minutos, se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas y se mantuvo a 20-25°C durante otras 1-2 horas. El sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó con etanol absoluto (240-280 ml) y heptano (240-280 ml) ya continuación se secó en bandeja a 50-55°C a vacío a 17,33-18,66 kPa (130-140 torr) hasta un peso constante. El rendimiento del producto cristalino blanquecino fue (88,0-91,0 g, 92-96%).

5.2. Ejemplo 2: Formulación 1 de extrusión en estado fundido

La formulación 1, una dispersión sólida en polvo del Compuesto A, se preparó como sigue:

1. Mezclar el Compuesto A con HPMC durante 460 rotaciones utilizando un mezclador Turbula®;
2. Procesar el Compuesto A mezclado mediante extrusión en estado fundido a 190°C;
3. Moler el producto extrudido usando un tamiz de 18 mallas;
4. Mezclar el extrudido molido con croscarmelosa de sodio previamente tamizada (35 mallas) y manitol M200 durante 460 rotaciones;
5. Mezclar el producto con estearato de calcio previamente tamizado durante 75 rotaciones; y
6. Encapsular el producto mezclado usando un encapsulador semiautomático.

El método anterior da como resultado una dispersión sólida físicamente estable del Compuesto A que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 2 µg/ml.

Formulación 1	Cantidad (mg)	%
Compuesto A	50,0	9,0
HPMC E3	283,3	51,0
Manitol M200	190,3	34,3
Croscarmelosa de sodio	27,8	5,0
Estearato de calcio	4,2	0,8

Formulación 1	Cantidad (mg)	%
Total	555,6	100,0

En otras formulaciones, se puede usar un producto HPMC alternativo en lugar de HPMC E3. En la figura 1 se ilustra un diagrama para la preparación de cápsulas extrudidas en estado fundido.

5.3. Ejemplo 3: Formulación 2 de extrusión en estado fundido

5 La formulación 2 se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2:

Formulación 2	Cantidad (mg)	%
Compuesto A	50,0	7,0
HPMC E3	450,0	63,0
Manitol M200	173,2	24,3
Croscarmelosa de sodio	35,7	5,0
Estearato de calcio	5,4	0,8
Total	714,3	100,0

En otras formulaciones, se puede usar un producto HPMC alternativo en lugar de HPMC E3.

5.4. Ejemplo 4: Formulación de extrusión en estado fundido 3

La formulación 3 se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 2:

Formulación 3	Cantidad (mg)	%
Compuesto A	50,0	9,0
PVP VA 64	283,3	51,0
Manitol M200	190,3	34,3
Croscarmelosa de sodio	27,8	5,0
Estearato de calcio	4,2	0,8
Total	556,6	100,0

10

5.5. Ejemplo 5: Perfiles de disolución de las formulaciones 1-3

Los perfiles de disolución de las Formulaciones 1-3 frente al control se estudiaron disolviendo las formulaciones de cápsulas del Compuesto A en 550 ml de HCl 0,01 N y agitando con paletas a 75 rpm a 37°C. Véase la Figura 2. Las cápsulas siguientes se prepararon como un control, que comprendía polvo de Compuesto A molido mezclado con excipientes de relleno, disgregante y lubricante:

15

Controlar	Cantidad (mg)	%
Compuesto A	50,0	13,2
Microcristalina Silicificado	79,2	20,8
Monohidrato de Lactosa DC	237,5	62,5
Croscarmelosa de sodio	11,4	3,0
Estearato de magnesio	1,9	0,5
Total	380,0	100,0

La Formulación 1 proporcionó el mejor perfil de disolución, seguido por la Formulación 2, la Formulación 3 y el Control. Los resultados se muestran en la Figura 2.

5.6. Ejemplo 6: Formulación basada en lípidos 4

5 La formulación 4, una formulación basada en lípidos del Compuesto A, se preparó como sigue:

1. Fundir Vitamina E TPGS y Cremophor RH 40;
2. Combinar 56 g de Vitamina E TPGS y 24 g de Cremophor RH 40 y mezclar bien;
3. Combinar 3,5 g de Compuesto A y 63 g del vehículo preparado en (2);
4. Agitar la mezcla a 60°C durante 30 minutos; y
5. Llenar 0,95 g del producto en una cápsula de gelatina de 00.

10

Formulación 4	Cantidad (mg)	%
Compuesto A	50,0	5,0
Vitamina E TPGS	661,5	66,5
Cremophor RH 40	283,5	28,5
Total	995	100,0

5.7. Ejemplo 7: Estudio de biodisponibilidad de las formulaciones 1-4

Se estudiaron las formulaciones 1-4 para la biodisponibilidad oral predicha del Compuesto A:

Formulación	Dosis (Mg/cápsula o mg/kg)	Grupo	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (hora)	AUC ₀₋₂₄ (ng * h/ml)	Exposición Relativa (%)
Control	50	1	250 (92)	4 (2-4)	2154 (1071)	100
1	50	1	512 (115)	4 (4-4)	6646 (1498)	308
2	50	1	513 (88)	4 (4-6)	6983 (3084)	324
Control	50	2	199 (43)	2 (2-4)	1636 (573)	100

Formulación	Dosis (Mg/cápsula o mg/kg)	Grupo	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (hora)	AUC ₀₋₂₄ (ng * h/ml)	Exposición Relativa (%)
3	50	2	446 (116)	4 (2-4)	5808 (1917)	355
4	50	2	405 (41)	4 (2-8)	5537 (1856)	338

Cada una de las Formulaciones 1-4 aumentó la exposición relativa del Compuesto A en más del 300%.

5.8. Ejemplo 8: Formulación secada por pulverización 5

5 Se preparó una formulación secada por pulverización del Compuesto A como sigue. Se preparó una solución de Compuesto A y HPMC E3 por agitación de 4,0 g de Compuesto A, 16 g de HPMC E3 y 80 ml de diclorometano. La solución resultante se secó por pulverización usando un sistema de pulverización Buchi (secador Buchi Mini Spray Dryer, B-290, Suiza) según los siguientes ajustes: Temperatura de entrada 50°C; Asperator 92%; Bomba 30%; Limpiador 0; Flujo de aire 35.

5.9. Ejemplo 9: Formulación secada por pulverización 6

10 Se preparó una formulación secada por pulverización del Compuesto A como sigue. Se preparó una solución de Compuesto A y Eudragit® E PO por agitación de 2,0 g de Compuesto A, 8,9 g de Eudragit® E PO y 100 ml de diclorometano/etanol (86:14). La solución resultante se secó por pulverización usando un sistema de pulverización Buchi (secador Buchi Mini Spray Dryer, B-290, Suiza) según los siguientes ajustes: Temperatura de entrada 50°C; Asperator 92%; Bomba 28%; Limpiador 0; Flujo de aire 30.

5.10. Ejemplo 10: Formulación 7 secada por pulverización

15 Se preparó una formulación secada por pulverización del Compuesto A como sigue. Se preparó una solución de Compuesto A y PVP K12 por agitación de 4,0 g de Compuesto A, 16,0 g de PVP K12 y 80 ml de diclorometano. La solución resultante se secó por pulverización usando un sistema de pulverización Buchi (secador Buchi Mini Spray Dryer, B-290, Suiza) según los siguientes ajustes: Temperatura de entrada 50°C; Asperator 92%; Bomba 30%; Limpiador 0; Flujo de aire 35.

5.11. Ejemplo 11: Formulación secada por pulverización 8

25 Se preparó una formulación secada por pulverización del Compuesto A como sigue. Se preparó una solución de Compuesto A y Kollidon VA64 agitando 1,0 g de Compuesto A, 10,0 g de Kollidon VA64 y 100 ml de diclorometano. La solución resultante se secó por pulverización usando un sistema de pulverización Buchi (secador Buchi Mini Spray Dryer, B-290, Suiza) según los siguientes ajustes: Temperatura de entrada 50°C; Asperator 92%; Bomba 30%; Limpiador 0; Flujo de aire 30.

5.12. Ejemplo 12: Formulación de extrusión en estado fundido 9

30 La formulación 9, una dispersión sólida en polvo del Compuesto A, se preparó como sigue: 1. Mezclar el Compuesto A con Kollidon 90 durante 460 rotaciones usando un mezclador Turbula®; 2. Procesar el Compuesto A mezclado por extrusión en estado fundido a 220°C:

Formulación 9	Cantidad (g)	%
Compuesto A	3,0	20
Kollidon 90	12,0	80
Total	15,0	100,0

5.13. Ejemplo 13: Formulación de extrusión en estado fundido 10

35 La formulación 10, una dispersión sólida en polvo del Compuesto A, se preparó como sigue: 1. Mezclar el Compuesto A con Kollidon 25 durante 460 rotaciones usando un mezclador Turbula®; 2. Procesar el Compuesto A mezclado por extrusión en estado fundido a 200°C:

Formulación 10	Cantidad (g)	%
Compuesto A	3,0	20
Kollidon 25	12,0	80
Total	15,0	100,0

5.14. Ejemplo 14: Formulación de extrusión en estado fundido 11

La formulación 11, una dispersión sólida en polvo del Compuesto A, se preparó como sigue: 1. Mezclar el Compuesto A con Kollidon VA 64 durante 460 rotaciones usando un mezclador Turbula®; 2. Procesar el Compuesto A mezclado mediante extrusión en estado fundido a 190°C:

Formulación 11	Cantidad (g)	%
Compuesto A	3,0	20
Kollidon VA 64	12,0	80
Total	15,0	100,0

5.15. Ejemplo 15: Formulación de extrusión en estado fundido 12

La formulación 12, una dispersión sólida en polvo del Compuesto A, se preparó como sigue: 1. Mezclar el Compuesto A con Kollidon 30 y Polyox N1105 durante 460 rotaciones usando un mezclador Turbula®; 2. Procesar el Compuesto A mezclado mediante extrusión en estado fundido a 190°C:

Formulación 12	Cantidad (g)	%
Compuesto A	3,0	20
Kollidon 30	6,0	40
Polyox N1105	6,0	40
Total	15,0	100,0

5.16. Ejemplo 16: Estabilidad de las formulaciones 1-12

Las muestras de las formulaciones 1-12 se almacenaron a temperatura ambiente. La estabilidad del Compuesto A durante 8 meses en cada muestra se confirmó mediante difracción de rayos X en polvo (XRPD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Los resultados se muestran en las Figuras 3-10. La formulación basada en lípidos (Ejemplo 6) era estable a 25°C/HR al 60% durante 1 año. La parte de extrusión en estado fundido del Ejemplo 2 es estable a 40°C/75% HR y a temperatura ambiente durante 1 mes con el empaquetado apropiado como se indica por DSC. Una formulación similar a la del Ejemplo 2, con 25% de Compuesto A en HPMC, demostró una estabilidad similar.

5.17. Ejemplo 17: Inhibición de PDE4

La enzima fosfodiesterasa 4 se purificó a partir de células monocíticas humanas U937 mediante cromatografía de filtración en gel, y se realizaron reacciones de fosfodiesterasa como se describió anteriormente. Véase, por ejemplo, Muller et al., Bioorg. Medicina. Chem. Lett., 1998, 8 (19): 2669-2674. De forma resumida, las reacciones se llevaron a cabo en placas de pocillos profundos de 96 pocillos en Tris HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, 1 μM de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), más [³H]-AMPc 10 nM durante 45 min a 30°C. Las reacciones se terminaron por ebullición, se trataron con 1 mg/ml de veneno de serpiente y se separaron usando resina de intercambio iónico AG-

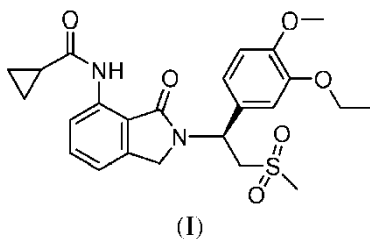
1X8 (BioRad). Las reacciones consumieron menos del 15% del sustrato disponible. El Compuesto A inhibía la PDE4 con una IC_{50} de 105 nM.

5.18. Ejemplo 18: Ensayo de producción de TNF- α inducido por LPS *in vivo*

Aratas CD macho obtenidas de Charles River Laboratories a las siete semanas de edad se les permite aclimatarse durante una semana antes del uso. Una vena lateral de la cola se canula percutáneamente con un catéter de calibre 22 sobre la aguja bajo anestesia breve con isoflurano. A las ratas se les administra un inhibidor de la PDE4 de la invención ya sea por inyección intravenosa a través del catéter de vena de la cola o por sonda oral 15 a 180 minutos antes de la inyección de 0,05 mg/kg de LPS (E. Coli 055:B5). Los catéteres se enjuagan con 2,5 ml/kg de solución salina inyectable normal. La sangre se recoge vía punción cardíaca 90 minutos después de la prueba de estimulación con LPS. El plasma se prepara usando tubos de separación de heparina de litio y se congela a -80°C hasta analizar. Los niveles de TNF- α se determinan usando un kit ELISA de TNF- α específico de rata (Busywork). La ED_{50} se calcula como la dosis del inhibidor de PDE4 de la invención en la que la producción de TNF- α se reduce a 50% del valor de control. El Compuesto A inhibía los niveles de TNF- α en plasma de rata con una concentración aproximada de ED_{50} de 0,0078 mg/kg p.o.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I):



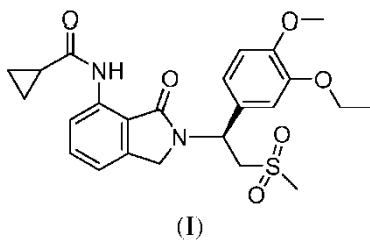
(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la forma de dosificación oral consiste en aproximadamente 9% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 51% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 34% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio, o

10 en la que la forma de dosificación consiste en aproximadamente 7% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 63% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, aproximadamente 24% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso en peso de estearato de calcio, o

15 en la que la forma de dosificación consiste en aproximadamente 9% en peso del compuesto de fórmula (I), aproximadamente 51% en peso de copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, aproximadamente 34% en peso de manitol, aproximadamente 5% en peso de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1% en peso de estearato de calcio.

2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la forma de dosificación oral se prepara mediante el siguiente procedimiento:

20 (i) mezclar el compuesto de fórmula (I) con hidroxipropil metilcelulosa o copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo;

(ii) procesar el producto mezclado de (i) por extrusión en estado fundido a 190°C;

(iii) moler el producto extrudido de (ii) utilizando un tamiz de 18 mallas;

(iv) mezclar el extrudido molido de (iii) con croscarmelosa sódica y manitol previamente tamizados;

25 (v) mezclar el producto de (iv) con estearato de calcio previamente tamizado; y

(vi) encapsular el producto mezclado de (v).

3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 2, en la que la mezcla de las etapas (i) y (iv) es para 460 rotaciones cada una usando un mezclador agitador, o

en la que la mezcla de la etapa (v) es para 75 rotaciones utilizando un mezclador agitador, o

30 en la que se utiliza un encapsulador semiautomático en la etapa (vi).

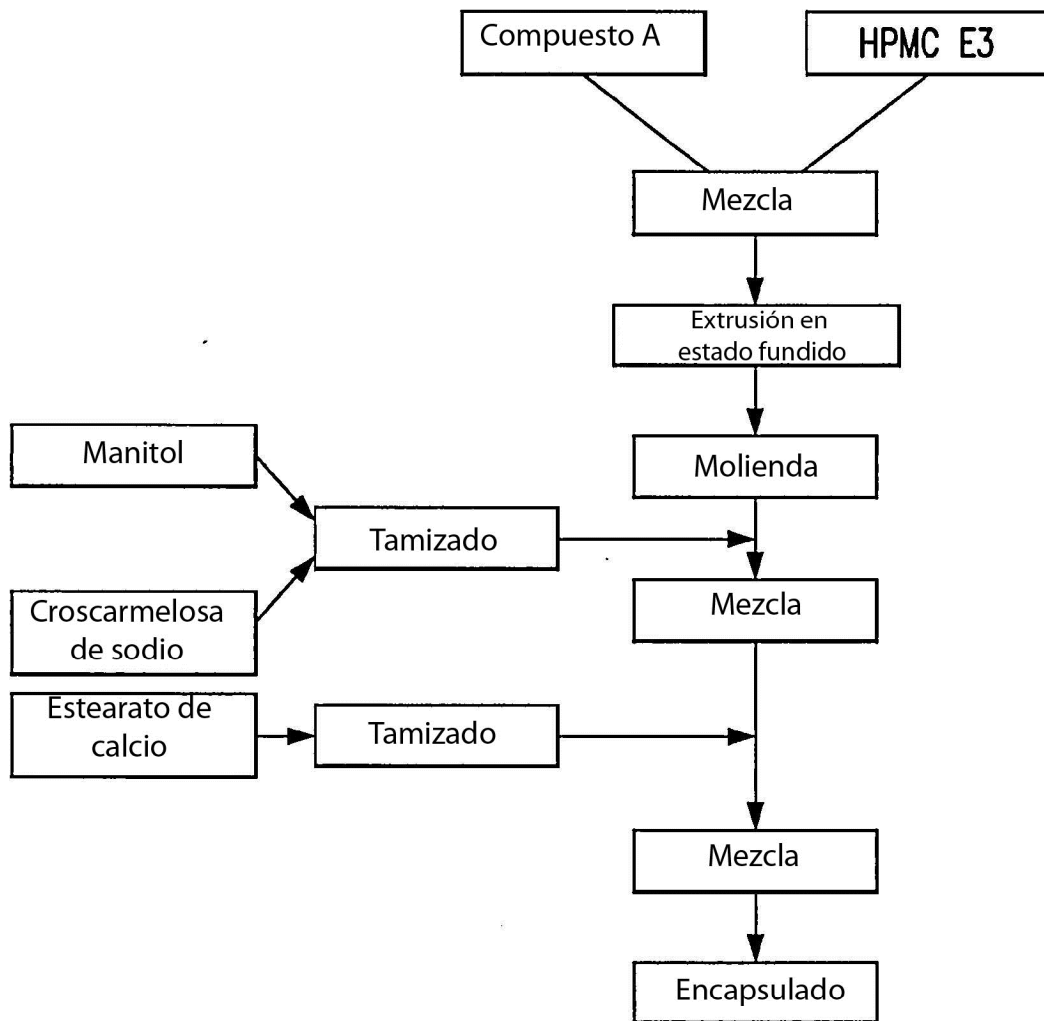


FIG. 1

Perfil de disolución de formulación de cápsula HME de
Compuesto A (550 ml de HCl 0,01N, 75 rpm, paletas a 37°C)

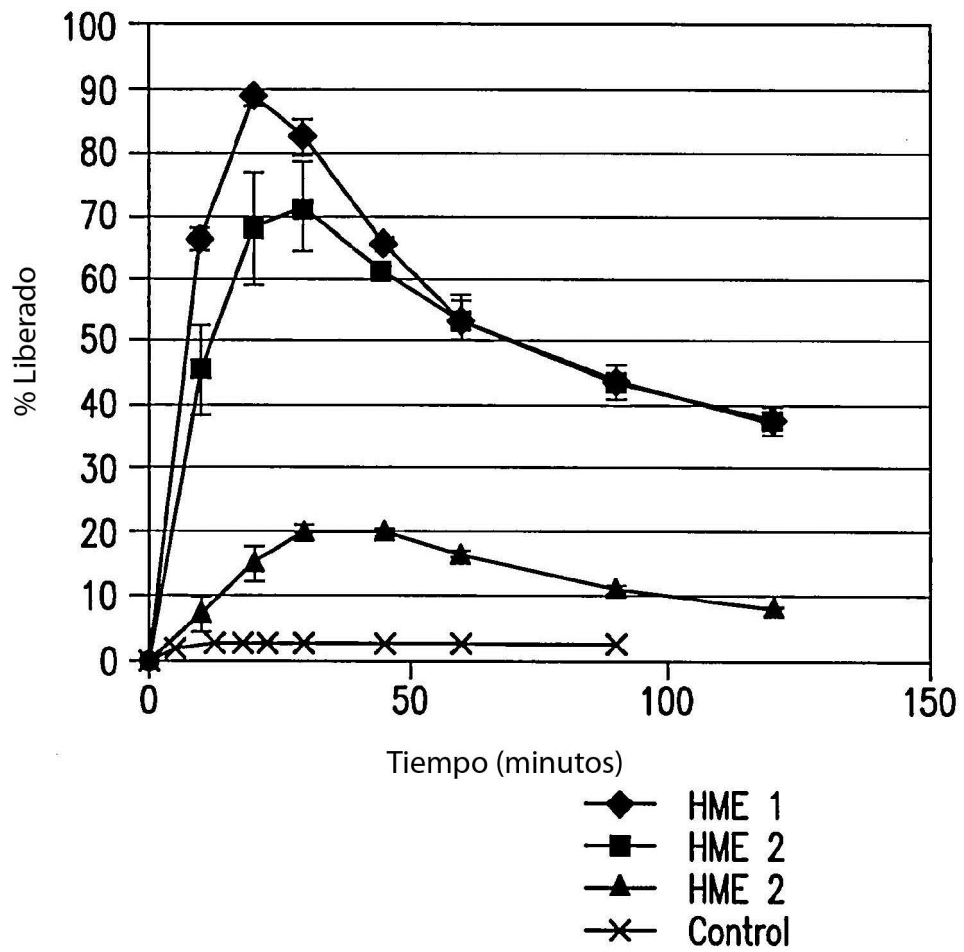


FIG. 2

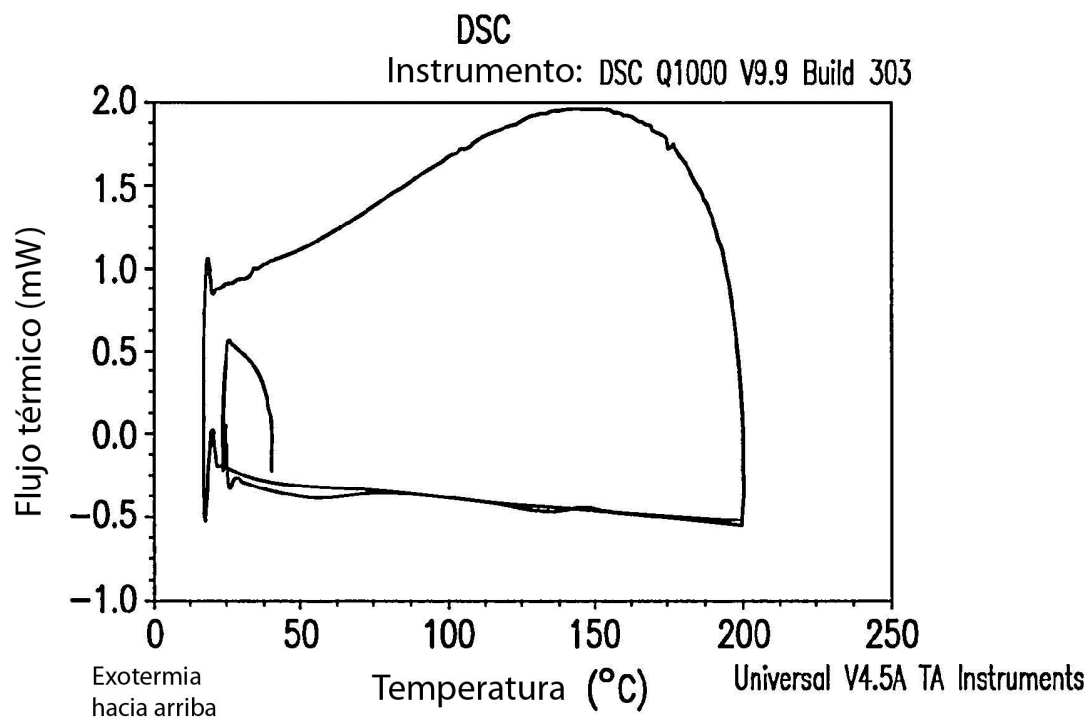


FIG. 3

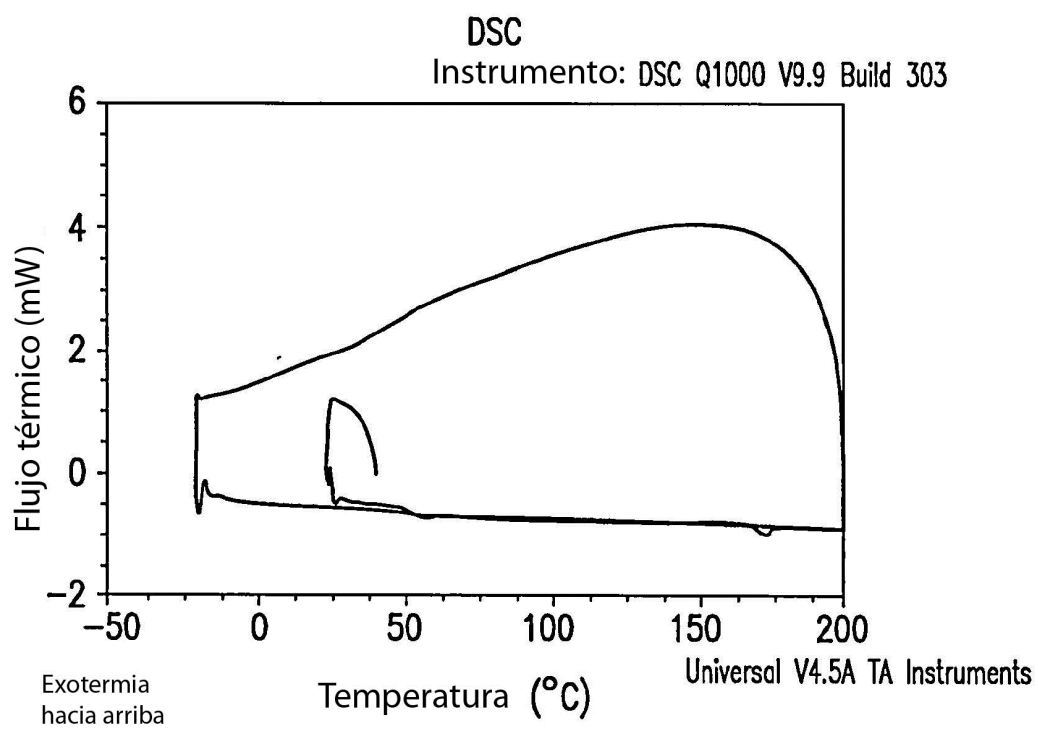


FIG. 4

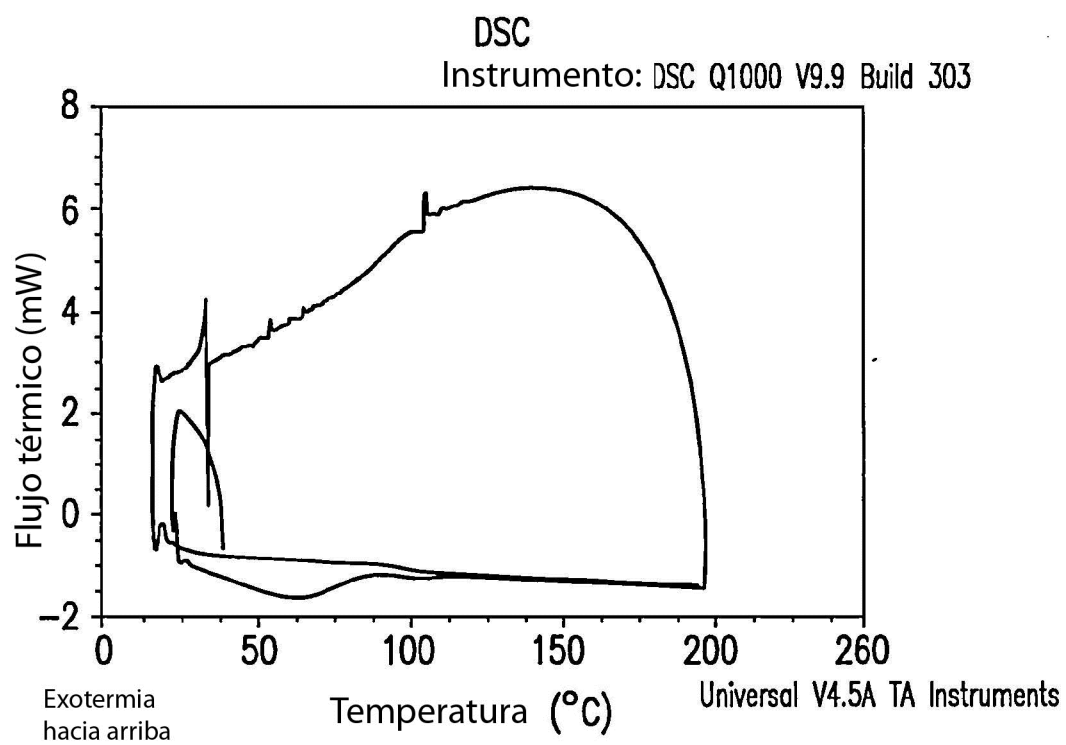


FIG. 5

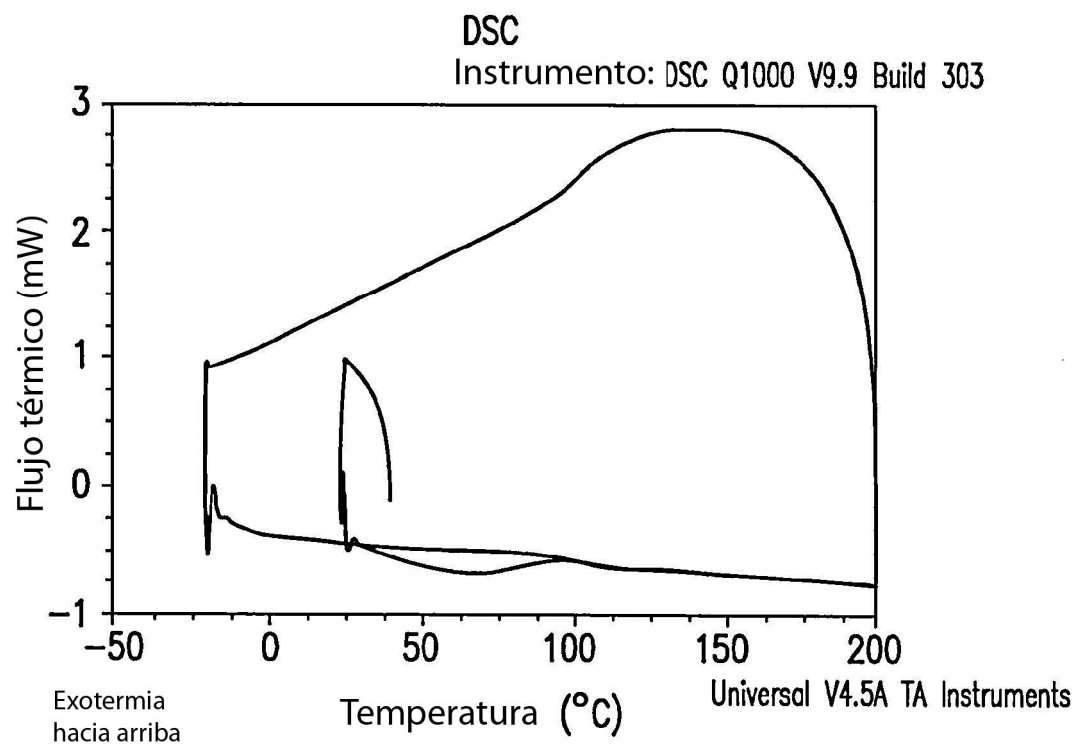


FIG. 6

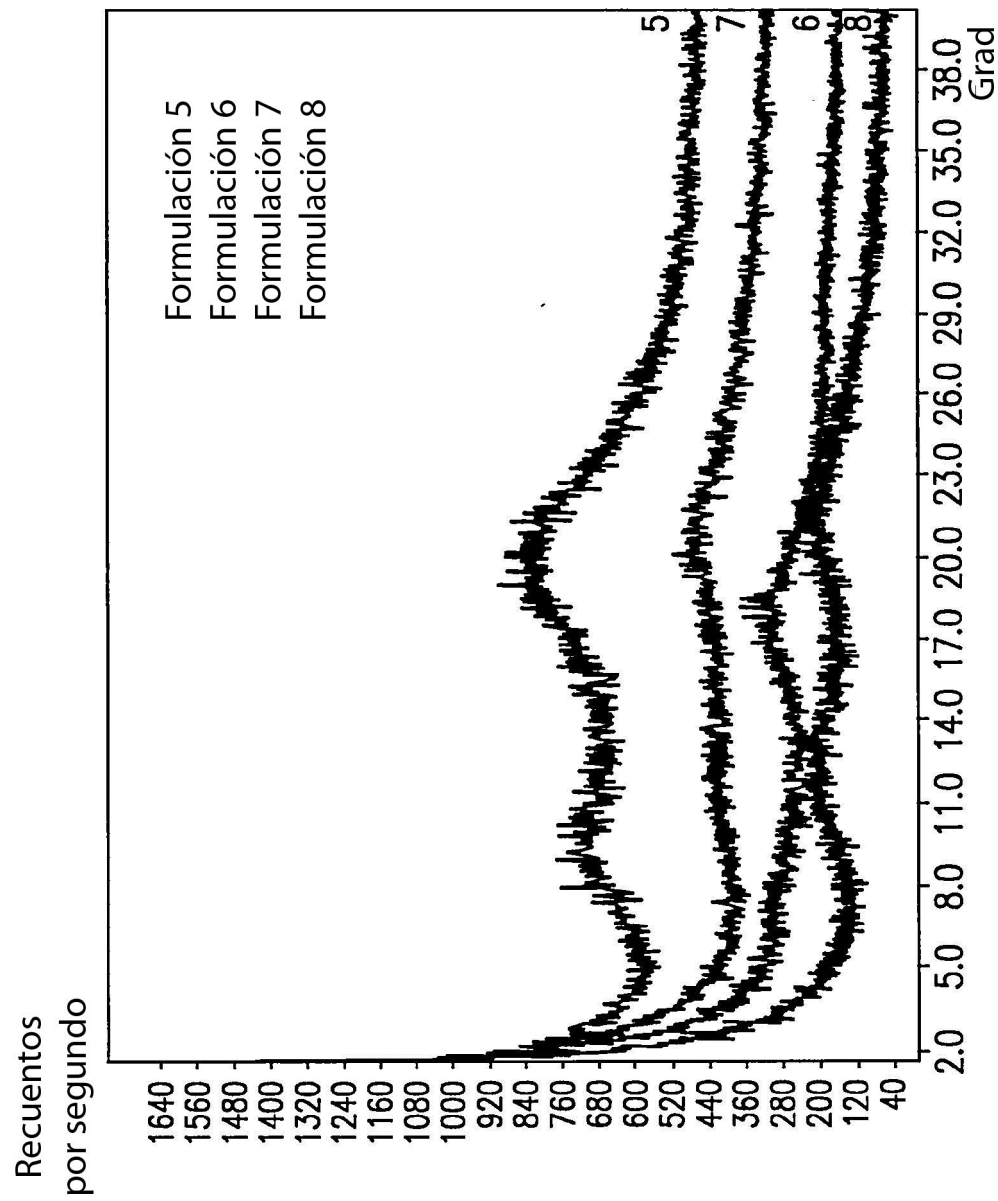


FIG. 7

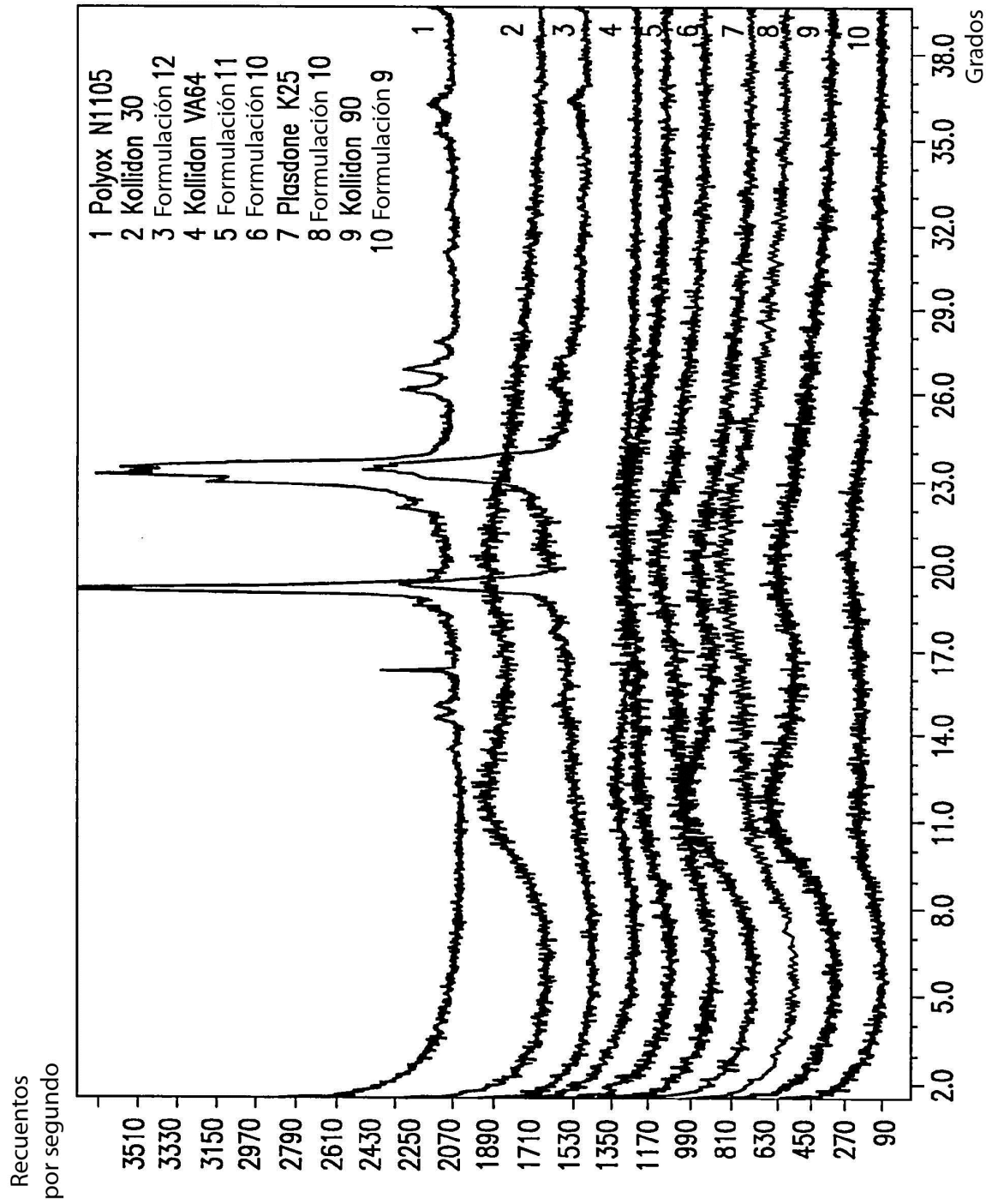


FIG. 8

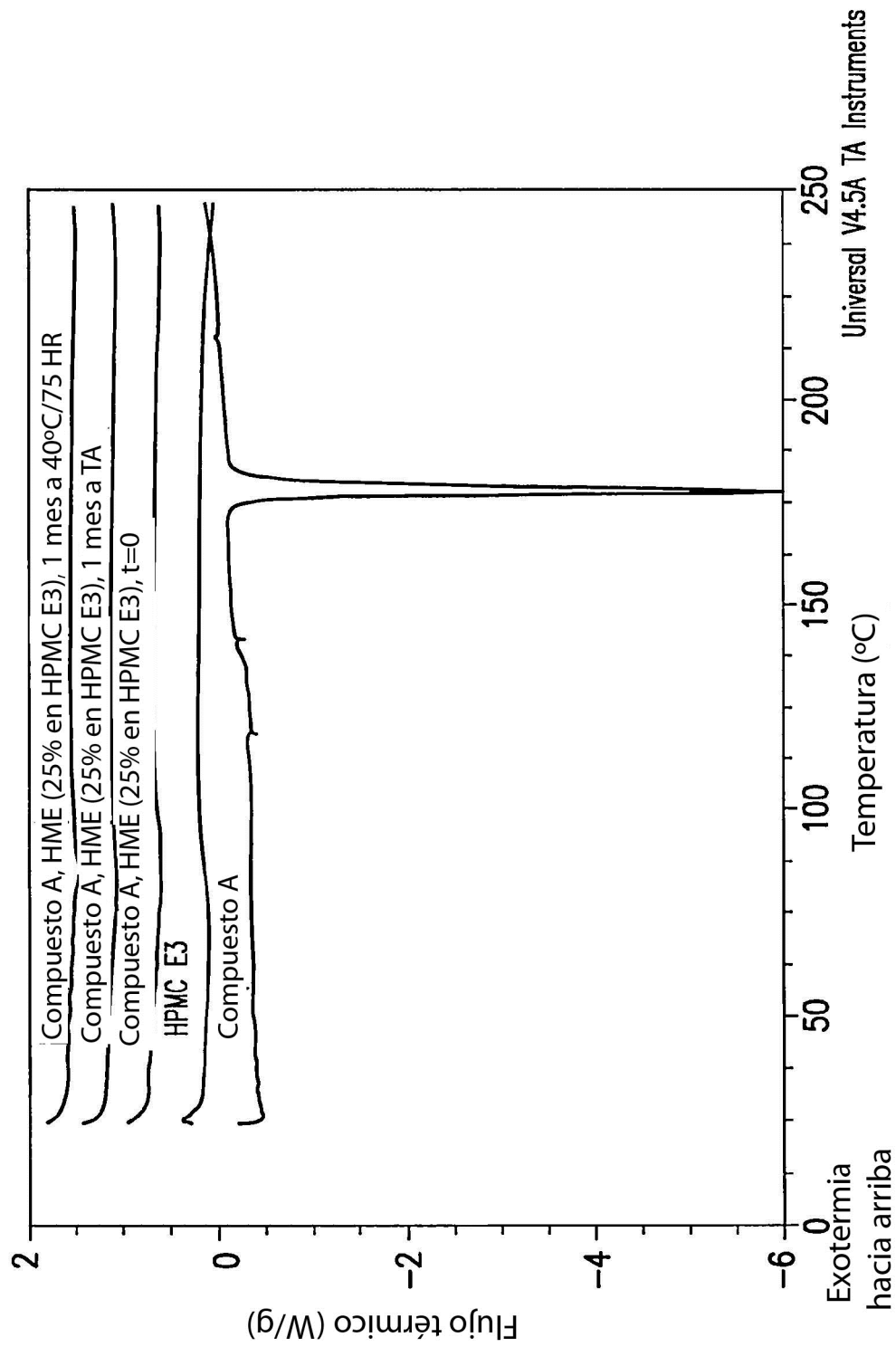


FIG. 9

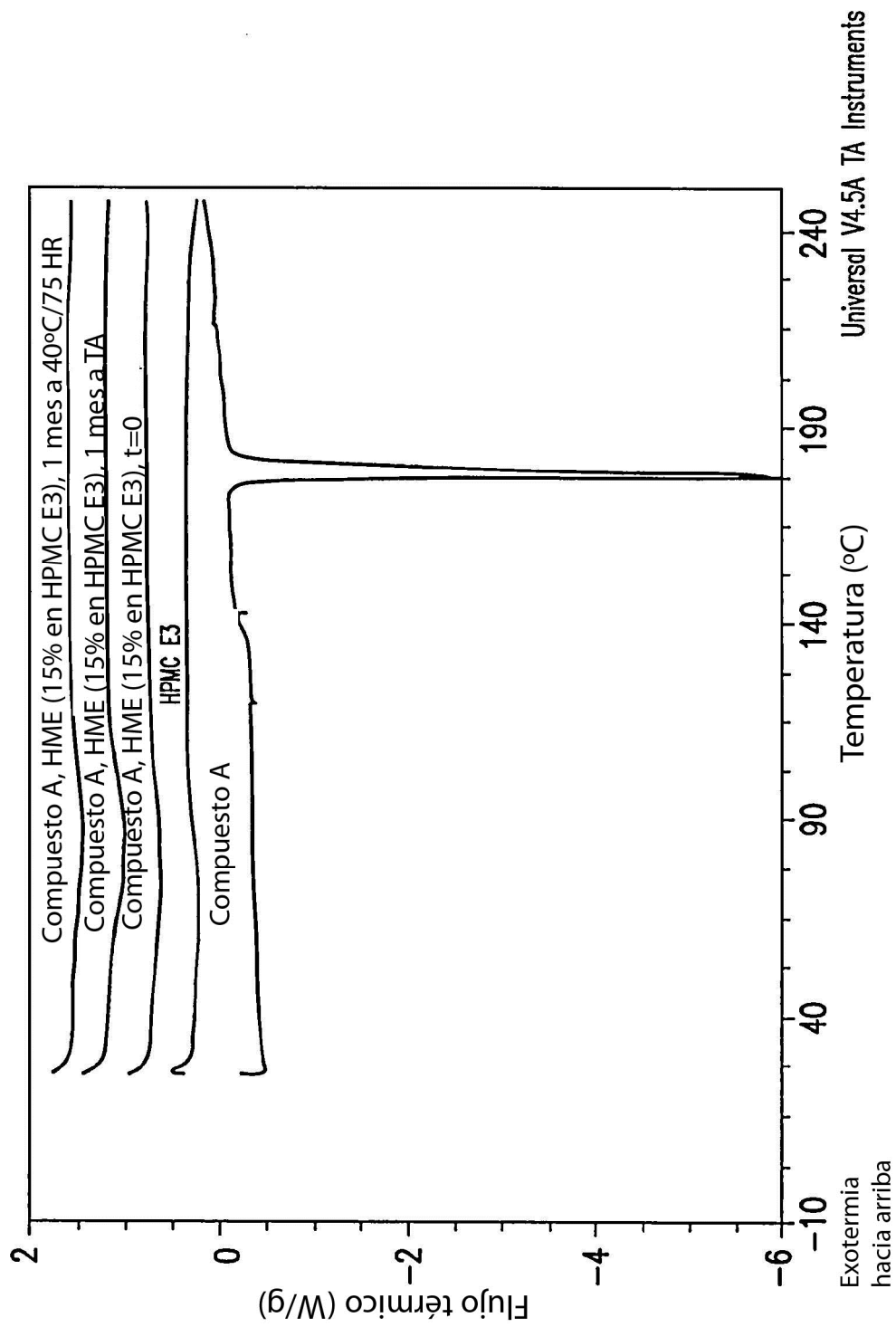


FIG. 10