

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 618**

51 Int. Cl.:

A01N 59/00 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2010 PCT/US2010/052683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2011 WO11047161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2010 E 10824097 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2488035**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de nitrito y sus usos**

30 Prioridad:

14.10.2009 US 251483 P

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

22.09.2017

73 Titular/es:

**THERAVASC INC. (100.0%)
10000 Cedar Avenue GCIC Mail Stop No 1
Cleveland, Ohio 44106, US**

72 Inventor/es:

**KEVIL, CHRISTOPHER;
GIORDANO, ANTHONY;
FLANAGAN, DOUGLAS R. y
CONSTANTINIDES, PANAYIOTIS P.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 633 618 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas de nitrito y sus usos

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de nitritos y ya dichas composiciones para uso en un método para tratar o prevenir la isquemia crónica de tejidos en un sujeto humano o para suplementar deficiencias en nitrito circulante hallado en un sujeto humano.

10 La isquemia crónica de tejidos, es decir, la restricción persistente del suministro de sangre a un tejido, puede perjudicar la función del tejido y provocar daños en tejidos y órganos, contribuyendo así significativamente a la morbimortalidad humana. La isquemia crónica del tejido puede provenir de cualquiera de una amplia gama de condiciones médicas que dan como resultado la restricción persistente o recurrente del suministro de sangre al
15 tejido, por ejemplo, trastornos tales como enfermedad arterial periférica, diabetes tipo 1 o tipo 2, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, claudicación intermitente, enfermedad isquémica de miembro crítico, apoplejía, infarto de miocardio, enfermedad inflamatoria intestinal y neuropatía periférica; lesiones traumáticas tales como heridas, quemaduras, laceraciones, contusiones, fracturas óseas, infecciones o procedimientos quirúrgicos; malformaciones congénitas como hernias, defectos cardíacos y defectos gastrointestinales.

20 Así, la isquemia crónica del tejido puede ocurrir en una variedad de tipos de tejido incluyendo, por ejemplo, músculo esquelético, músculo liso, músculo cardíaco, tejido neuronal, piel, tejido mesenquimal, tejido conectivo, tejido gastrointestinal y hueso. En consecuencia, existe una necesidad continua de estrategias terapéuticas que restauren el suministro de sangre a las regiones afectadas.

25 El documento WO 94/01103 describe la administración continua de un nitrito orgánico a un paciente en una forma de dosificación, para uso en un método de terapia vasodilatadora durante un período de al menos 24 horas sin desarrollo de tolerancia en el paciente, en donde dicho nitrito puede administrarse por una ruta seleccionada entre sublinguales, orales y bucales, y en la que dicha forma de dosificación puede ser un comprimido o una
30 cápsula.

El documento US 5 994 444 describe un material polimérico biocompatible capaz de liberar óxido nítrico en un sitio deseado in vivo o ex vivo y dispositivos médicos que lo comprenden.

35 Combet E. et al., *Bioquímica Comparada y Fisiología, Parte A, Fisiología Molecular y Integrante*, vol. 146, no. 4 (2007) página S61 describe una investigación sobre el efecto de los lípidos sobre la formación de compuestos N-nitroso a partir de nitrito en un modelo del estómago humano.

40 Y. Grosse et al., *Lancet Oncology*, vol. 7, no. 8, (2006) pages 628-629 describe una revisión de la carcinogenicidad potencial de nitratos y nitritos en seres humanos.

45 El documento US 2009/196930 describe composiciones de formulación de compuesto de nitrito farmacéuticamente aceptables para administración pulmonar que comprenden una solución acuosa de compuesto de nitrito y dichas composiciones para uso en métodos de tratamiento de hipertensión arterial pulmonar o lesión de reperfusión isquémica.

50 El documento US 2007/154569 describe un método para tratar o mejorar lesiones hepáticas o cardíacas o de isquemia-reperfusión cerebral; hipertensión pulmonar; o vasoespasmo de la arteria cerebral en un sujeto, disminuyendo la presión sanguínea y/o aumentando la vasodilatación en el sujeto administrando nitrito sódico no acidificado al sujeto.

55 El documento WO 2008/105731 describe un método para disminuir la tasa metabólica en un mamífero mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende nitrito inorgánico y/o nitrato en una cantidad que es suficiente para disminuir el consumo de oxígeno.

60 Kumar et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 105, no. 21 (2008) páginas 7540-7545 describe la eficacia reducida de dosis altas de nitrito de ~ 3 mg/kg en el aumento de la densidad vascular del tejido isquémico en comparación con las dosificaciones inferiores, por ejemplo 165 mg/kg.

60 Resumen de la Invención

65 La presente invención se expone en las reivindicaciones adjuntas. En particular, la invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg de nitrito inorgánico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la administración de dicha composición farmacéutica a un sujeto

humano proporciona la liberación gradual de dicho nitrito inorgánico o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo durante 6-12 horas y da como resultado una concentración en plasma de ión nitrito que se mantiene entre 0,05 mM y 10 mM durante hasta 14 horas y en el que dicha composición farmacéutica se formula para administración oral. La presente invención se dirige también a dichas composiciones para su uso en un método para tratar o prevenir la isquemia crónica de tejidos en un sujeto humano, o para suplementar déficits en nitrito circulante hallado en un sujeto humano.

En general, en un primer aspecto, la descripción presenta una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de nitrito inorgánico, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Deseablemente, la administración de la composición farmacéutica a un humano da como resultado una concentración en plasma de iones nitrito que se mantiene entre 0,05 mM y 10 mM (por ejemplo, entre 0,1 mM y 10 mM, 0,5 mM y 5 mM, 0,1 mM y 3 mM, o 0,1 mM y 1 mM) durante un máximo de 14 horas.

En otras realizaciones, el nitrito inorgánico se administra a una dosis que está entre 0,1 mg-10 mg/kg de peso del ser humano (por ejemplo, entre 1 mg-5 mg/kg, 0,05-10 mg/kg, 0,1-5 mg/kg, 0,5-5 mg / kg, 0,5-3 mg/kg, 0,1-1,5 mg/kg, 0,1-0,35 mg/kg, 0,35-0,75 mg/kg o 0,75-1 mg/kg). En aún otras realizaciones, la dosis es 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg o 1 mg/kg.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica incluye 0,5-5,0 mmol (por ejemplo, 1,0-4,0 mmol) de ion nitrato NaNO_2 .

En otras realizaciones, el ion nitrito se proporciona como NaNO_2 , KNO_2 , o nitrito de arginina. En ciertas realizaciones, el ion nitrito se proporciona como NaNO_2 .

En aún otras realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oral. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido o cápsula.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye un excipiente que es un agente alcanizante, un deslizante, un lubricante, un agente de carga, un polímero que comprende celulosa, o polietilenglicol, o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un polímero sensible al pH o un polímero biodegradable) para la liberación retardada del nitrito inorgánico, de manera que, cuando se administra oralmente a un sujeto humano, el nitrito inorgánico no es sustancialmente liberado en el estómago del sujeto.

En otras realizaciones, un recubrimiento entérico incluye el excipiente farmacéuticamente aceptable para la liberación retardada del nitrito inorgánico. En ciertas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa (CAP), trimelitato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o Eudragit® L o S. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye además polietilenglicol y/o un plastificante.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma de dosificación multiparticulada. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación multiparticulada incluye bolitas o gránulos. En otras realizaciones, las bolitas o gránulos se recubren con una capa de recubrimiento que incluye un polímero biodegradable (por ejemplo, un polisacárido tal como alginato, pectina, carragenano, quitosano, dextrano, goma laca o goma de xantano, o cualquier mezcla de los mismos).

En un segundo aspecto, la descripción se refiere a una composición farmacéutica formulada para administración oral que incluye una cantidad eficaz de nitrito inorgánico, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para la liberación retardada del nitrito inorgánico, de manera que, cuando se administra oralmente a un sujeto humano, el nitrito inorgánico no se libera sustancialmente en el estómago del sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido o cápsula.

En un tercer aspecto, la descripción presenta una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende: (a) una cantidad eficaz de nitrito inorgánico, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) una capa de recubrimiento entérico. Deseablemente, la composición farmacéutica se formula de manera que, cuando se administra a un sujeto humano, el nitrito inorgánico no se libera sustancialmente en el estómago del sujeto.

En ciertas realizaciones, la administración de la composición farmacéutica a un humano da como resultado una concentración en plasma que se mantiene entre 0,05 mM y 10 mM (por ejemplo, entre 0,1 mM y 10 mM, 0,5 mM y 5 mM, 0,1 mM y 3 mM, o 0,1 MM y 1 mM).

En otras realizaciones, el nitrito inorgánico se administra a una dosis que está entre 0,1 mg-10 mg/kg de

peso del ser humano (por ejemplo, entre 1 mg-5 mg/kg, 0,05 - 10 mg / kg, 0,1-5 mg/Kg, 0,5-5 mg/kg, 0,5-3 mg/kg, 0,1-1,5 mg/kg, 0,1-0,35 mg/kg, 0,35-0,75 mg/kg o 0,75-1 mg/kg). En otras realizaciones, la dosis es de 0,25 mg/kg, 0,5 mg/kg o 1 mg/kg.

5 En aún otras realizaciones, la composición farmacéutica induce 0,5-5,0 mmol (por ejemplo, 1,0-4,0 mmol) de ion nitrito (NO_2^-).

En ciertas realizaciones, el ion nitrito se proporciona como NaNO_2 , KNO_2 o nitrito de arginina. En otras realizaciones, el ion nitrito se proporciona como NaNO_2 .

10 En otras realizaciones, la capa de revestimiento entérico induce un excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero sensible al pH o un polímero biodegradable.

15 En aún otras realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido o cápsula.

En cualquiera de los aspectos anteriores, la concentración plasmática de ion nitrito se mantiene durante un periodo de hasta 14 horas (por ejemplo, 4-14 horas, 6-12 horas, o 6-10 horas). Los periodos de concentración plasmática mantenida pueden ocurrir, por ejemplo, durante y/o después del momento de concentración plasmática máxima. En algunas realizaciones, 30-50% del ión nitrito se libera en la primera hora y el resto del ión nitrito se libera en las 2-14 horas siguientes.

20 En otro aspecto, la descripción presenta un método para tratar o prevenir la isquemia crónica del tejido en un ser humano. Deseablemente, el método incluye la administración de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención a un ser humano. En ciertas realizaciones, la administración es oral.

25 En otro aspecto más, la descripción presenta un método para complementar déficits en nitrito circulante hallado en un paciente, en el que dicho método comprende la administración de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención a un ser humano.

30 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de nitrito (por ejemplo, nitrito inorgánico) y dichas posiciones para uso en el tratamiento de la isquemia crónica del tejido, incluyendo isquemia de tejido crónica asociada con un trastorno, trauma o defecto congénito.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "liberación retardada" se refiere a una preparación farmacéutica, por ejemplo, una formulación administrada oralmente, que pasa a través del estómago sustancialmente intacto y se disuelve en el intestino delgado y/o grande (por ejemplo, el colon). En algunas realizaciones, la liberación retardada del agente activo (por ejemplo, nitrito como se describe aquí) resulta del uso de un recubrimiento entérico de un medicamento oral (por ejemplo, una forma de dosificación oral).

40 El término una "cantidad eficaz" de un agente, tal como se utiliza aquí, es esa cantidad suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos y, como tal, una "cantidad efectiva" depende del contexto en el que se está aplicado.

45 Los términos "liberación prolongada" o "liberación sostenida" se refieren indistintamente a una formulación de fármaco que proporciona la liberación gradual de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, 6-12 horas o más, en comparación con una formulación de liberación inmediata de la misma droga. Preferiblemente, aunque no necesariamente, los resultados en niveles de sangre sustancialmente constantes de un fármaco durante un período de tiempo prolongado que están dentro de los niveles terapéuticos y caen dentro de un rango de concentración plasmática máxima que está entre, por ejemplo, 0,05-10 mM, 0,1-10 mM, 0,1-5,0 mM, o 0,1-1 mM.

50 Tal como se usa en la presente memoria, los términos "formulado para liberación entérica" y "formulación entérica" se refieren a composiciones farmacéuticas, por ejemplo, formas de dosificación oral, para administración oral, capaces de proporcionar protección contra la disolución en el entorno de ácido alto (bajo pH) del estómago. Las formulaciones entéricas se pueden obtener, por ejemplo, incorporando en la composición farmacéutica un polímero resistente a la disolución en jugos gástricos. En algunas realizaciones, los polímeros tienen un pH óptimo para la disolución en el intervalo de aprox. 5,0 a 7,0 ("polímeros sensibles al pH").

60 Ejemplos de polímeros incluyen copolímeros de ácido metacrilato que son conocidos por el nombre comercial Eudragit® (por ejemplo, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® L-30D, Eudragit® FS 30D y Eudragit® L100-55), acetato ftalato de celulosa, celulosa Acetato de trimetilo, acetato de ftalato de polivinilo (por ejemplo, Coateric®), ftalato de hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o goma laca, o una dispersión acuosa de los mismos. Las dispersiones acuosas de estos polímeros inducen dispersiones de acetato ftalato de celulosa (Aquateric®) o goma laca (por ejemplo, MarCoat 125 y 125N). Una formulación entérica reduce el

porcentaje de la dosis administrada liberada al estómago en al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o incluso 98% en comparación con una formulación de liberación inmediata. Cuando dicho polímero recubre un comprimido o cápsula, esta capa es también denominado "revestimiento entérico".

5 El término "composición farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, representa una composición que contiene un compuesto descrito aquí (por ejemplo, nitrato inorgánico, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo), formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable y típicamente fabricado o vendido con la aprobación de un organismo regulador gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de la enfermedad en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, para la administración oral en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido, cápsula, gelcap o jarabe); para administración tópica (por ejemplo, como crema, gel, loción o ungüento); para administración intravenosa (por ejemplo, como una solución estéril libre de émbolos en partículas y en un sistema disolvente adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación descrita en la presente memoria.

15 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos descritos aquí (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tiene las propiedades de no ser tóxico y no inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, auxiliares de compresión, desintegrantes, colorantes, emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o revestimientos, aromatizantes, fragancias, deslizantes (mejoradores de flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, sorbentes, agentes suspensores o dispersantes, edulcorantes o aguas de hidratación.

25 Ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato cálcico, fosfato cálcico (dibásico), estearato cálcico, croscamelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, maltosa, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sódica, citrato de sodio, glicolato de almidón sódico, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

35 El término "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en el presente documento, representa los profármacos de los compuestos de la presente descripción que son, dentro del alcance de un juicio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales con toxicidad, y la respuesta alérgica, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para el uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la descripción.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, representa aquellas sales que son, dentro del alcance de un criterio médico acertado, adecuadas para su uso en contacto con tejidos humanos y animales sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66: 1-19, 1977 y en Sales Farmacéuticas: Propiedades, Selección y Uso (Eds. PH Stahl y CG Wermuth), Wiley-VCH, 2008. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar el grupo de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.

50 Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, Hidrobromuro, hidrodoruro, hidroyoduro, 2 - hidroxí - etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato y valerato sales. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina y etilamina.

60 Los términos "solvato farmacéuticamente aceptable" o "solvato", como se usa en la presente memoria, significa un compuesto de la invención en el que se incorporan moléculas de un disolvente adecuado en la red cristalina. Un disolvente adecuado es fisiológicamente tolerable a la dosis administrada. Por ejemplo, los solvatos pueden prepararse por cristalización, recristalización o precipitación a partir de una solución que incluye disolventes orgánicos, agua o una mezcla de los mismos. Ejemplos de disolventes adecuados son etanol, agua (por ejemplo mono-, di- y trihidratos), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), N, N'- dimetilformamida (DMF), N, N - dimetilacetamida (DMAC), 1,3 - dimetil - 2 - imidazolidinona (DMEU), 1,3 - dimetil - 3,4,5,6 - tetrahidro - 2- (1H) -

pirimidinona (DMPU), acetonitrilo (ACN), propilenglicol, acetato de etilo, alcohol bencílico, 2 - pirrolidona y benzoato de bencilo. Cuando el agua es el disolvente, el solvato se denomina "hidrato".

5 El término "prevenir", como se usa en este documento, se refiere a un tratamiento o tratamiento profiláctico que evita uno o más síntomas o condiciones de una enfermedad, trastorno o afecciones descritas en la presente memoria (por ejemplo, isquemia crónica del tejido). El tratamiento puede iniciarse, por ejemplo, antes ("profilaxis previa a la exposición") o después ("profilaxis postexposición"), un evento que precede al inicio de la enfermedad, trastorno o condiciones. El tratamiento que incluye la administración de un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica del mismo, puede ser agudo, de corto plazo o crónico. Las dosis administradas pueden variar durante el curso del tratamiento preventivo.

15 El término profármaco, tal como se utiliza en la presente memoria, representa compuestos que se transforman rápidamente in vivo en el compuesto precursor de la fórmula anterior. Los profármacos también abarcan compuestos bioequivalentes que, cuando se administran a un ser humano, conducen a la formación in vivo de ion nitrito (NO₂⁻) o óxido nitroso (NO). En T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. , Y Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, Asociación Farmacéutica Americana y Pergamon Press, 1987. Preferiblemente, los profármacos de los compuestos de la presente descripción son farmacéuticamente aceptables tales como los descritos en EP 1336602A1.

20 Tal como se usa en el presente documento, y como se entiende bien en la técnica, el "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, el alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones; disminución de la extensión de la enfermedad, trastorno o condición; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de enfermedad, trastorno o condición; prevenir la propagación de enfermedades, trastornos o condiciones; retardar o acortar el progreso de la enfermedad, trastorno o condición; mejoría o paliación de la enfermedad, trastorno o condición; y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Como se usa en este documento, los términos "tratar" y "tratamiento" también pueden referirse a retrasar la aparición, retardar o revertir el progreso de, o aliviar la enfermedad o condición a la que se aplica el término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad o condición.

35 El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con cualquier excipiente o excipiente farmacéutico adecuado.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "concentración en plasma" se refiere a la cantidad de ión nitrito presente en el plasma de un sujeto tratado (por ejemplo, medida en un conejo usando un ensayo descrito a continuación o en un ser humano).

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, los dibujos y las reivindicaciones.

45 **Breve Descripción de los Dibujos**

Las **Figuras 1-10** muestran los resultados de las simulaciones de los niveles plasmáticos de nitrito de la formulación de liberación controlada 1 (Figura 1), la formulación 2 (Figura 2), la formulación 5 (Figura 3), la formulación 9 (Figura 4), la formulación 9C, la formulación 10C (Figura 6), la formulación 12 (Figura 7), la formulación 12C (Figura 8) y la formulación 13 (Figura 9), así como de una formulación de liberación inmediata de control (Figura 10).

50 La **Figura 11** muestra el perfil de liberación de NOx total para las formulaciones 100A, 200A y 300A en conejos.

La **Figura 12** muestra el perfil de liberación de nitrato, nitrosotiol, nitrosoheme y nitrosaminas para las formulaciones 100A, 200A y 300A en conejos.

55 La **Figura 13** muestra el perfil de liberación de nitrito libre para las formulaciones 100A, 200A y 300A en conejos.

Descripción Detallada

60 La invención presenta composiciones fisiológicamente aceptables de nitrito, tales como nitrito inorgánico, y dichas composiciones para su uso en métodos mediante los cuales las composiciones se pueden administrar a un paciente diagnosticado como que tiene, por ejemplo, un trastorno isquémico crónico del tejido.

Nitrito*Nitrito inorgánico*

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen nitrito inorgánico, por ejemplo, una sal o éster de ácido nitroso (HNO_2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales de nitrito pueden incluir, sin limitación, sales de metales alcalinos, por ejemplo sodio, potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio, magnesio y bario; y sales de bases orgánicas, por ejemplo, bases de amina y bases inorgánicas. Los compuestos de la invención también incluyen todos los isótopos de átomos que se producen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. El término "compuesto", tal como se usa en este documento con respecto a cualquier nitrito inorgánico o sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también se entiende que incluyen formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas). El nitrito tiene la fórmula química NO_2^- y puede existir como un ion en agua. El nitrito de sodio tiene la fórmula química NaNO_2 y se disuelve típicamente en agua para formar el ion sodio Na^+ y el ion nitrito NO_2^- . Se entenderá además que la presente invención abarca todas estas formas solvatadas (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de nitrito. Ejemplos de compuestos de nitrito se describen en el documento WO 2008/105730.

20 Además del nitrito de sodio, los compuestos de nitrito inorgánico representativos incluyen nitrito de amonio (NH_4NO_2) nitrito de bario ($\text{Ba}(\text{NO}_2)_2$; por ejemplo, nitrito de bario anhidro o monohidrato de nitrito de bario), nitrito de calcio (Ca_2NO_2), por ejemplo calcio anhidro Nitrito de cobalto (II), cobalto (III) nitrito de potasio ($\text{CoK}_3(\text{NO}_2)_6$; por ejemplo, sesquihidrato de nitrito de potasio de cobalto (III)), nitrito de calcio Nitrito de litio (LiNO_2 , por ejemplo, nitrito de litio anhidro o monohidrato de nitrito de litio), nitrito de magnesio (MgNO_2 , por ejemplo nitrito de magnesio trihidratado), nitrito de potasio (KNO_2), nitrito de rubidio (RbNO_2), nitrito de plata ($\text{Sr}(\text{NO}_2)_2$), y nitrito de cinc ($\text{Zn}(\text{NO}_2)_2$).

30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas maneras conocidas por un experto en la técnica de síntesis química. Los métodos para preparar sales de nitrito son bien conocidos en la técnica y una amplia gama de precursores y sales de nitrito están fácilmente disponibles comercialmente. Los nitritos de los metales alcalinos y alcalinotérreos se pueden sintetizar haciendo reaccionar una mezcla de monóxido de nitrógeno (NO) y dióxido de nitrógeno (NO_2) con una solución de hidróxido metálico correspondiente, Así como a través de la descomposición térmica del nitrato correspondiente. Otros nitritos están disponibles a través de la reducción de los nitratos correspondientes.

35 Los presentes compuestos se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los métodos y procedimientos conocidos en la técnica. Se apreciará que cuando se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), pueden usarse otras condiciones del proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, por ejemplo, nitrito de sodio, nitrito de potasio o nitrito de calcio. Aún otras sales ejemplares se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418, Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66: 1-19, 1977 y Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds P.H. Stahl y C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008.

Composiciones Farmaceuticas

50 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención incluyen nitrito inorgánico, por ejemplo, una sal de ácido nitroso (HNO_2) tal como NaNO_2 , o una sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se emplean como fármacos, cualquiera de los presentes compuestos se puede administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de vías, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y sobre el área a tratar. La administración puede ser tópica, parenteral, intravenosa, intra-arterial, subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, aerosol, por supositorios o administración oral.

60 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que pueden contener uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, por ejemplo, una cápsula, una bolsita, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido (por ejemplo, solución salina normal), que actúa como vehículo,

vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes y cápsulas de gelatina blanda y dura. Como se conoce en la técnica, el tipo de diluyente puede variar dependiendo de la ruta de administración deseada. Las composiciones resultantes pueden incluir agentes adicionales, tales como conservantes.

Los agentes terapéuticos de la invención se pueden administrar solos, o en una mezcla, en presencia de un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente o portador se selecciona en base al modo y vía de administración. Los vehículos farmacéuticos adecuados, así como las necesidades farmacéuticas para uso en formulaciones farmacéuticas, se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005), un conocido texto de referencia en este campo, y en la USP/NF (Farmacopea de los Estados Unidos y el Formulario Nacional). En la preparación de una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinar con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente 40 mallas.

Ejemplos de excipientes adecuados son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; Agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Otros excipientes ejemplares se describen en Hand-book of Pharmaceutical Excipients, 6^a edición, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2009).

La composición farmacéutica puede incluir sales de nitrato, o profármacos de las mismas, u otros agentes terapéuticos. Ejemplos de sales de nitrato se describen en el documento WO 2008/105730. Los agentes terapéuticos ejemplares que pueden incluirse en las composiciones descritas aquí son agentes terapéuticos cardiovasculares (por ejemplo, antitrombóticos (por ejemplo, dipiridamol y clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, bloqueadores de canales de Ca⁺⁺, bloqueadores de AT-2 e inhibidores de ACE), Anti-colesteroles (por ejemplo, estatinas y fibratos), y terapéuticos de tiazolidindiona.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera que proporcionen una liberación inmediata, prolongada o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación, por ejemplo, de 0,1 a 500 mg del ingrediente activo. Por ejemplo, las dosificaciones pueden contener de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 20 Mg, de aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg; de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg "de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 30 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg; De aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg; De aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo, de De aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg del ingrediente activo. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de formulación en masa sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación en masa como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente uniformemente a través de la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como tabletas y cápsulas. Esta formulación sólida a granel se subdivide a continuación en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Composiciones para la Administración Oral

Las composiciones farmacéuticas contempladas por la invención se formulan para administración oral ("formas de dosificación oral"). Las formas de dosificación oral pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, una solución o suspensión líquida, un polvo o cristales líquidos o sólidos que contengan el o los ingredientes activos en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones incluyendo almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato sódico); agentes de granulación y desintegración (por ejemplo, derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, croscamelosa sódica, alginatos o ácido alginico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido alginico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes y agentes tamponantes.

Las formulaciones para administración oral también pueden presentarse como comprimidos masticables, como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín) o como cápsulas de gelatina suaves en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Pueden prepararse polvos, granulados y gránulos utilizando los ingredientes mencionados anteriormente en tabletas y cápsulas de una manera convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por pulverización.

Las composiciones de liberación controlada para uso oral pueden construirse para liberar el fármaco activo controlando la disolución y/o la difusión de la sustancia farmacológica activa. Cualquiera de una serie de estrategias puede ser perseguida con el fin de obtener la liberación controlada y la concentración plasmática dirigida vs perfil de tiempo. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de la formulación, incluyendo, por ejemplo, diversos tipos de composiciones y revestimientos de liberación controlada. De este modo, el fármaco se formula con excipientes apropiadas en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el fármaco de una manera controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de comprimidos unitarios o cápsulas individuales o múltiples, soluciones de aceite, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas. En ciertas realizaciones, las composiciones incluyen revestimientos poliméricos biodegradables, pH, y/o sensibles a la temperatura.

La disolución o liberación controlada por difusión se puede lograr mediante el recubrimiento apropiado de una formulación de comprimidos, cápsulas, gránulos o granulados de compuestos, o incorporando el compuesto en una matriz apropiada. Un revestimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de revestimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca, cera de abejas, glicol, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, di-ácido poliláctico, butirato de acetato de celulosa, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metilmetacrilato, 2-hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butileno-glicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo, polietileno y/o fluorocarbono halogenado.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención para administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Revestimientos

Las composiciones farmacéuticas formuladas para administración oral, tales como comprimidos o cápsulas de la presente invención, pueden revestirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de liberación retardada o prolongada. El recubrimiento puede estar adaptado para liberar la sustancia fármaco activa en un patrón predeterminado (por ejemplo, para conseguir una formulación de liberación controlada) o puede adaptarse para no liberar la sustancia farmacológica activa hasta después del paso del estómago, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento entérico (por ejemplo, polímeros que son sensibles al pH ("liberación controlada por el pH"), polímeros con una velocidad lenta o dependiente del pH de hinchamiento, disolución o erosión ("liberación controlada en el tiempo"), polímeros que son degradados por enzimas ("liberación controlada por enzimas" o "liberación biodegradable") y polímeros que forman capas firmes que se destruyen por un

aumento de la presión ("liberación controlada por presión"). Los revestimientos entéricos ejemplares que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen revestimientos de azúcar, recubrimientos de película (por ejemplo, basados en hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, metil hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona) o recubrimientos a base de copolímero de ácido metacrílico, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca y/o etilcelulosa. Además, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Por ejemplo, la tableta o cápsula puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación exterior, estando esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interior pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación.

Cuando se usa un recubrimiento entérico, deseablemente, se libera una cantidad sustancial del fármaco en el tracto gastrointestinal inferior.

Además de los recubrimientos que efectúan una liberación retardada o prolongada, las composiciones de tabletas sólidas pueden incluir un revestimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (por ejemplo, degradación química antes de la liberación de la sustancia farmacológica activa). El recubrimiento se puede aplicar sobre la forma de dosificación sólida de una manera similar a la descrita en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 5 y 6, Eds. Swarbrick y Boyland, 2000.

Formulaciones Para la Liberación de fármacos de colon

En algunas realizaciones, pueden usarse sistemas de suministro de fármacos dirigidos al colon. Los enfoques ejemplares incluyen, pero no se limitan a:

(a) enlace covalente del fármaco con el vehículo para formar un profármaco que es estable en el estómago y el intestino delgado y libera el fármaco en el intestino grueso tras la transformación enzimática por la microflora intestinal; ejemplos de estos profármacos incluyen azo conjugados, conjugados de ciclodextrina, conjugados de glicósido, conjugados de glucuronato, conjugados de dextrano, polipéptidos y conjugados poliméricos;

(b) enfoques para suministrar una molécula intacta al colon, tal como recubrimiento con polímeros sensibles al pH para liberar el fármaco a pH neutro a alcalino o recubrimiento con polímeros biodegradables que liberan el fármaco tras la degradación por las bacterias en el colon;

(c) incrustar el fármaco en matrices y hidrogeles biodegradables que liberan el fármaco en respuesta al pH o la biodegradación;

(d) sistemas de liberación de tiempo en los que una vez que la formulación multicapa pasa por el estómago, el fármaco se libera después de un tiempo de latencia de 3-5 horas que es equivalente al tiempo de tránsito del intestino delgado;

(e) usar polímeros sensibles al redox donde una combinación de polímeros azo y disulfuro, proporciona liberación del fármaco en respuesta al potencial redox del colon;

(f) usar polímeros bioadhesivos que se adhieren selectivamente a la mucosa colónica liberando lentamente el fármaco; y

(g) suministro de fármaco controlado osmótico en el que el fármaco se libera a través de una membrana semipermeable debido a la presión osmótica.

Administración parenteral

Dentro del alcance de la presente descripción también hay sistemas de depósito parenteral a partir de polímeros biodegradables. Estos sistemas se inyectan o se implantan en el músculo o tejido subcutáneo y liberan el fármaco incorporado durante largos períodos de tiempo, que van desde varios días hasta varios meses. Tanto las características del polímero como la estructura del dispositivo pueden controlar la cinética de liberación que puede ser continua o pulsátil. Los sistemas de depósito parenteral basados en polímeros se pueden clasificar como implantes o micropartículas. Los primeros son dispositivos cilíndricos inyectados en el tejido subcutáneo, mientras que los últimos se definen como partículas esféricas en el intervalo de 10-100 mm. La extrusión, la compresión o el moldeado por inyección se utilizan para fabricar implantes, mientras que para micropartículas se emplean frecuentemente el método de separación de fases, la técnica de secado por pulverización y las técnicas de emulsión agua en aceite en agua son frecuentemente usadas. Los polímeros biodegradables más comúnmente usados para formar micropartículas son poliésteres de ácido láctico y/o glicólico, es decir, poli (ácido glicólico) y poli (ácido L-láctico) (microesferas PLG/PLA). De particular interés son los sistemas de depósito de formación in situ, tales como pastas termoplásticas y sistemas de gelificación formados por solidificación, por enfriamiento, o debido a la transición sol-gel, sistemas de reticulación y organogeles formados por lípidos anfifílicos. Ejemplos de polímeros termosensibles utilizados en los sistemas mencionados anteriormente incluyen N-isopropilacrilamida, poloxámeros

(óxido de etileno y copolímeros de bloque de óxido de propileno, tales como poloxámero 188 y 407), poli (N-vinil caprolactama), poli (silioetilenglicol), polifosfazenos Derivados y PLGA - PEG - PLGA.

5

Regímenes de dosificación

Los presentes métodos para tratar la isquemia crónica del tejido de la descripción se llevan a cabo administrando un nitrito inorgánico durante un tiempo y en una cantidad suficiente para dar lugar al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en el tejido isquémico.

10

La cantidad y la frecuencia de administración de las composiciones pueden variar dependiendo, por ejemplo, de lo que se administra, del estado del paciente y de la forma de administración. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que sufre de isquemia crónica del tejido y sus complicaciones. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y la extensión de la progresión de la isquemia crónica del tejido, la gravedad de la isquemia crónica del tejido, la edad, el peso y el estado general del paciente particular, la eficacia biológica relativa de la composición seleccionada, la formulación del excipiente, la vía de administración y el juicio del clínico asistente. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de un sistema de ensayo de modelo in vitro o animal. Una dosis efectiva es una dosis que produce un resultado clínico deseable, por ejemplo, mejorando un signo o síntoma de isquemia crónica del tejido o retardando su progresión.

15

20

La cantidad de nitrito inorgánico por dosis puede variar. Por ejemplo, un sujeto puede recibir de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10.000 mg/kg. Generalmente, el nitrito se administra en una cantidad tal que la concentración plasmática máxima oscile entre 150 nM-250 mM. Las cantidades de dosificación ejemplares pueden caer entre 0,1-5000 mg/kg, 100-1500 mg/kg, 100-350 mg/kg, 340-750 mg/kg o 750-1000 mg/kg. Las dosificaciones ejemplares pueden ser de 0,25, 0,5, 0,75 o 1 mg/kg. Las concentraciones pico de plasma ejemplares pueden variar desde 0,05-10 mM, 0,1-10 mM, 0,1-5,0 mM, o 0,1-1 mM. Las concentraciones plasmáticas máximas pueden mantenerse durante 6-14 horas, por ejemplo, durante 6-12 o 6-10 horas.

25

30

La frecuencia del tratamiento también puede variar. El sujeto puede ser tratado una o más veces al día (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro o más veces) o cada tantas horas (por ejemplo, aproximadamente cada 2, 4, 6, 8, 12 o 24 horas). Preferiblemente, la composición farmacéutica se administra 1 ó 2 veces por 24 horas. La duración del tratamiento puede ser de duración variable, por ejemplo, durante dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más días. Por ejemplo, el tratamiento puede ser dos veces al día durante tres días, dos veces al día durante siete días, dos veces al día durante diez días. Los ciclos de tratamiento pueden repetirse a intervalos, por ejemplo semanales, bimensuales o mensuales, que se separan por períodos en los que no se da tratamiento. El tratamiento puede ser un solo tratamiento o puede durar tanto como la vida útil del sujeto (por ejemplo, muchos años).

35

40

Kits

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención descritas en la presente memoria pueden usarse junto con un conjunto de instrucciones, es decir, para formar un kit. El kit puede incluir instrucciones para el uso de las composiciones farmacéuticas como una terapia como se describe en el presente documento. Por ejemplo, las instrucciones pueden proporcionar dosificaciones y regímenes terapéuticos para el uso de los compuestos de la invención para reducir la isquemia crónica del tejido.

45

Métodos de tratamiento

50

Nitrito como suplemento nutricional

Se ha demostrado que los niveles de nitrito plasmático están inversamente correlacionados con los factores de riesgo cardiovascular, con los sujetos que tienen el mayor número de factores de riesgo, con el nivel más bajo de nitritos plasmáticos (Kleinbongard et al., Free Radical Biology & Medicine 40: 295-302, 2006). En sujetos normales, el ejercicio produce una liberación de nitrito almacenado en el plasma, aumentando los niveles plasmáticos de nitrito; sin embargo, en pacientes diabéticos y con PAD, el ejercicio no aumenta el nivel de nitrito plasmático y, de hecho, conduce a una disminución adicional de los niveles circulantes de nitrito (Allen et al., Nitric Oxide 20: 231-237, 2009). Por lo tanto, una suplementación nutricional de nitrito podría ser eficaz para superar estos déficits en los niveles plasmáticos de nitrito en los trastornos cardiovasculares y vasculares y dada la relación del nitrito con el óxido nítrico, los déficits de óxido nítrico encontrados en estas enfermedades o debido a deficiencias dietéticas en nitrito.

55

60

La presente descripción proporciona composiciones nutricionales de nitrito, por ejemplo, nitrito inorgánico, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la administración de suplementos nutricionales profilácticos y terapéuticos, específicamente en enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias o

65

vasculares. Específicamente, la presente descripción se refiere a nuevas composiciones de nitrito, por ejemplo, nitrito inorgánico, o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede usarse para complementar las deficiencias nutricionales observadas en pacientes con diabetes, enfermedad arterial periférica, infecciones crónicas, infecciones agudas, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, claudicación intermitente, enfermedad isquémica crítica del miembro, cicatrización defectuosa de heridas, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad inflamatoria intestinal, fractura ósea, infección ósea o neuropatía periférica, enfermedades de células madre y/o restricciones dietéticas. Además, las composiciones pueden usarse para tratar las deficiencias nutricionales de pacientes que sufren de un estado de enfermedad que da como resultado niveles disminuidos de nitrito o nitrógeno en plasma.

Enfermedades Inflamatorias

Las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar enfermedades inflamatorias innatas y adquiridas. Las enfermedades inflamatorias abarcadas por los métodos de esta descripción pueden provenir de una amplia gama de condiciones médicas que causan inflamación. Un tipo de enfermedad inflamatoria que pueden ser tratadas por las composiciones y métodos descritos en esta descripción son enfermedades inmunoinflamatorias. Ejemplos de enfermedades inmunoinflamatorias incluyen artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, rechazo de trasplante, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma y cáncer. Otro tipo de enfermedades inflamatorias que pueden ser tratadas por la composición y métodos descritos en esta descripción son las enfermedades autoinmunes. Ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen afecciones tales como esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, glomerulonefritis, lupus, uveítis y hepatitis crónica. Otras enfermedades inflamatorias también pueden ser tratadas por las composiciones y métodos descritos en esta descripción, incluyendo condiciones tales causadas por traumatismo, estrés oxidativo, muerte celular, daño por irradiación, isquemia, reperfusión, cáncer, rechazo de trasplante e infección viral.

Regeneración Tisular

Las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente memoria pueden usarse para estimular la regeneración de tejidos, por ejemplo, después de un daño a un tejido u órgano causado por condiciones tales como traumatismo, cicatrización, deposición anormal de proteínas, amiloidosis, isquemia o diabetes, infecciones o procedimientos quirúrgicos; malformaciones congénitas tales como hemias, defectos cardíacos y defectos gastrointestinales que como resultado dañan al tejido.

Isquemia Crónica de los Tejidos

La isquemia crónica de tejidos se asocia con una amplia gama de condiciones médicas que resultan en una reducción parcial, sustancialmente completa o completa del flujo sanguíneo a una parte del cuerpo o tejido que comprende una parte del cuerpo y puede ser el resultado de una enfermedad, lesión o de una causa desconocida, y puede ser influenciado por su constitución genética. Independientemente de la afección médica que conduce a la isquemia crónica del tejido, un paciente que tiene isquemia crónica del tejido es un candidato para el tratamiento con las composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden nitrito inorgánico descrito en el presente documento. El tratamiento puede eliminar total o parcialmente algunos o todos los signos y síntomas de la isquemia crónica del tejido, disminuir la gravedad de los síntomas, retrasar su aparición o disminuir la progresión o la gravedad de los síntomas desarrollados posteriormente.

Nuevo crecimiento de los vasos sanguíneos

Como se describe más adelante, las composiciones de la descripción se administran durante un tiempo y en una cantidad suficiente para dar lugar al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en el tejido isquémico. Podemos usar los términos "crecimiento de vasos sanguíneos nuevos", "nueva formación de vasos sanguíneos" y "desarrollo de nuevos vasos sanguíneos" de forma intercambiable. El nuevo crecimiento de los vasos sanguíneos se refiere a todas las fases del proceso de formación de los vasos sanguíneos, incluyendo los eventos iniciales de señalización, el reclutamiento celular de células endoteliales, la formación y ampliación de nuevos vasos y la conexión de nuevos vasos con vasos preexistentes. El nuevo crecimiento de los vasos sanguíneos puede provenir de cualquier proceso que da lugar a revascularización o neovascularización del tejido isquémico, por ejemplo, angiogénesis, o arteriogénesis, o una combinación de angiogénesis y arteriogénesis. El término vasculogénesis se utiliza típicamente para describir el desarrollo embrionario de vasos sanguíneos de angioblastos. Generalmente se entiende que la angiogénesis es un proceso fisiológico postnatal requerido para la curación. Generalmente, la angiogénesis abarca la formación de nuevos capilares o ramas capilares por brotación, brotación e intususcepción a partir de capilares preexistentes. La arteriogénesis, es decir, el crecimiento de las conexiones arteriales preexistentes en arterias colaterales verdaderas, se entiende generalmente que abarca la formación de arterias maduras a partir de arteriolas de interconexión preexistentes después de una oclusión arterial. Comparte algunas características con la angiogénesis, pero las vías que conducen a ella pueden diferir, al igual que los resultados finales: la arteriogénesis es potencialmente capaz de reemplazar completamente una arteria ocluida, mientras que la

angiogénesis típicamente no puede. El aumento del número de capilares dentro de la región isquémica no puede aumentar el flujo sanguíneo cuando la estructura limitante se encuentra aguas arriba de los nuevos capilares; la formación de nuevos vasos colaterales que desvían el flujo sanguíneo alrededor del sitio de un bloqueo. Además, las estructuras producidas por la angiogénesis y la arteriogénesis difieren en su composición celular. Los capilares son tubos formados por células endoteliales que están soportadas por pericitos vasculares. Las arterias y venas son tubos que constan de múltiples capas: la íntima, que está compuesta de células endoteliales, pericitos y una membrana basal; el medio, que se compone principalmente de células de músculo liso y su matriz extracelular; y, en los vasos más grandes, la adventicia, que se compone principalmente de fibroblastos y su matriz extracelular.

10 *Isquemia crónica del tejido fino*

Los procedimientos de la descripción son aplicables a cualquiera de una amplia gama de condiciones médicas que tienen como característica subyacente una reducción persistente o bloqueo parcial o completo del flujo sanguíneo a un tejido u órgano. Por lo tanto, los métodos son aplicables al tratamiento de la isquemia crónica del tejido asociada con un trastorno, con un trauma o un estrés ambiental. La reducción del flujo sanguíneo a un tejido puede ser, por ejemplo, el resultado de un bloqueo progresivo de una arteria debido al endurecimiento y/o pérdida de elasticidad debida a una placa ateromatosa o la presencia de un coágulo. La reducción del flujo sanguíneo a un tejido también puede ser el resultado de un insulto ambiental, por ejemplo, una lesión traumática o procedimiento quirúrgico que interrumpe el flujo sanguíneo a un tejido u órgano. Típicamente, la tensión de oxígeno de una herida disminuye rápida y progresivamente con el desarrollo de diversos grados de hipoxia en toda la región de la herida. Las condiciones ambientales que inducen hipoxia también están dentro del alcance de la descripción.

Los trastornos abarcados por la descripción incluyen, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, enfermedad de la arteria periférica, arteriosclerosis, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, infarto de miocardio, enfermedad isquémica de extremidad crítica, accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, claudicación intermitente, diabetes incluyendo tipo 1 y tipo 2 de diabetes, úlceras de la piel, neuropatía periférica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, isquemia intestinal y isquemia mesentérica crónica. Los métodos de la descripción son también aplicables a la isquemia crónica del tejido asociada con un trauma, por ejemplo, una lesión traumática tal como una herida, laceración, quemadura, contusión, fractura ósea o infección crónica. También se incluyen en la descripción las lesiones tisulares sufridas como parte de cualquier procedimiento quirúrgico, por ejemplo, en darterectomía. Los procedimientos que implican el trasplante de tejidos o órganos están dentro del alcance de la descripción. Los ejemplos incluyen injertos de bypass vascular, corazón, hígado, pulmón, trasplante de células de islotes pancreáticos así como trasplante de tejidos generados ex vivo para implantación en un huésped. Los métodos de la descripción son también útiles para tratar una condición isquémica crónica provocada por la exposición a un insulto ambiental, por ejemplo, exposición crónica a condiciones hipóxicas, por ejemplo, altitud elevada o esfuerzo aeróbico sostenido.

Los procedimientos proporcionados aquí son aplicables a cualquiera de una amplia gama de tipos de tejidos incluyendo, por ejemplo, músculo, músculo liso, músculo esquelético, músculo cardíaco, tejido neuronal, piel, tejido mesenchimal, tejido conectivo, tejido gastrointestinal u hueso. Tejido blando, tal como tejido epitelial, por ejemplo, epitelio escamoso simple, epitelio escamoso estratificado, epitelio cuboidal o epitelio cilíndrico, tejido conectivo suelto (también conocido como tejido conectivo areolar), tejido conectivo fibroso, tal como tendones, que unen los músculos al hueso, y ligamentos, que unen huesos juntos en las articulaciones.

Así, por ejemplo, los síntomas de isquemia crónica de tejido en la enfermedad arterial periférica (PAD), una forma de enfermedad vascular periférica en la que hay bloqueo parcial o total de una arteria, usualmente debido a arterosclerosis en un vaso o vasos que conducen a una pierna o brazo, puede incluir claudicación intermitente, es decir, fatiga, calambres y dolor en la cadera, la nalga, el muslo, la rodilla, la espinilla o el pie superior durante el esfuerzo que desaparece con el reposo, claudicación durante el descanso, entumecimiento, homigüeo o frialdad en las piernas o los pies inferiores, la neuropatía o la cicatrización de heridas de tejido defectuosa. El PAD en la extremidad inferior se asocia a menudo con la diabetes, en particular la diabetes tipo 2. La enfermedad arterial del brazo no es generalmente debido a la arterosclerosis sino a otras condiciones tales como una enfermedad autoinmune, un coágulo de sangre, radioterapia, enfermedad de Raynaud, movimiento repetitivo, y trauma. Los síntomas comunes cuando el brazo está en movimiento incluyen malestar, pesadez, cansancio, calambres y dolor en los dedos. El PAD puede ser diagnosticado realizando una o más pruebas diagnósticas incluyendo, por ejemplo, una prueba de índice braquial de tobillo (ABI), angiografía, ultrasonido o análisis de MRI.

La isquemia miocárdica puede tener pocos o ningún síntoma, aunque por lo general, se asocia con síntomas como angina, dolor, fatiga elevada presión arterial. Las pruebas diagnósticas para la isquemia miocárdica incluyen: angiografía, reposo, ejercicio o electrocardiogramas ambulatorios; estudios de escintigrafía (exploraciones cardíacas radiactivas); ecocardiografía; angiografía coronaria; y, rara vez, la tomografía por emisión de positrones.

El método de la descripción también puede usarse junto con otros remedios conocidos en la técnica que se usan para tratar la isquemia crónica de tejidos, incluyendo terapia con fármacos, cirugía, agentes antiinflamatorios, anticuerpos, ejercicios o cambios en el estilo de vida. La elección del tratamiento específico puede variar y

dependerá de la gravedad de la isquemia crónica del tejido, la salud general del sujeto y el juicio del clínico que lo atiende.

5 Las presentes composiciones también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes
 activos adicionales, que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tales como antihipertensivos, agentes
 antidiabéticos, estatinas, agentes antiplaquetarios (clopidogrel y cilostazol), anticuerpos, inmunosupresores, agentes
 inflamatorios, antibióticos y quimioterapéuticos. En algunas realizaciones, la composición incluye también un nitrato
 inorgánico; en otras realizaciones, la composición excluye los nitratos inorgánicos. Por ejemplo, la presente
 10 composición puede incluir nitrito inorgánico y nitratos en una relación que está entre 1-5 a 1-100 nitrito: nitrato, por
 ejemplo, 1-5, 1-10, 1-30, 1-50, 1-70, O 1-100 nitrito: nitrato.

EJEMPLOS

Formulaciones Farmacéuticas de Liberación Controlada

15 Las formulaciones ejemplares para administración oral incluyen formulaciones de tabletas y cápsulas. Por
 ejemplo, los componentes en polvo descritos para una formulación de tableta se pueden usar para preparar una
 formulación de cápsula, un tamaño de cápsula adecuado dependiendo de la dosis del activo y densidad del relleno,
 tal como cápsulas de tamaño 1,0, o 00. En algunas realizaciones, la mesa o cápsula puede no tener un
 20 revestimiento entérico. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la descripción pueden formularse
 para la liberación controlada de iones nitrito. Si se describe una cápsula como recubierta, el recubrimiento se puede
 aplicar a la cápsula después del llenado. Las formulaciones de cápsulas pueden emplear opcionalmente envolturas
 de cápsulas autobloqueantes (por ejemplo, Coni-Snap®, Posilok® y Snap-Fit®) para facilitar el manejo durante el
 proceso de recubrimiento.

25 Las composiciones ejemplares incluyen entre 0,5 - 4,0 mmol de ión nitrito total; Específicamente, entre 1,8-
 3,6 mmol de NaNO_2 . Las composiciones pueden incluir cualquier profármaco de nitrito del mismo, por ejemplo, 125-
 250 mg de NaNO_2 154 - 308 mg de KNO_2 o 201-402 mg de nitrito de arginina. La cantidad de ion nitrito usada en las
 composiciones farmacéuticas puede variarse como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, las
 30 formulaciones también pueden incluir cualquiera de los excipientes descritos en la presente memoria,
 preferiblemente un agente alcanizante (por ejemplo, bicarbonato de sodio o carbonato de calcio), un deslizante (por
 ejemplo, sílice ahumada), un lubricante (una sal de ácido graso (por ejemplo estearato de magnesio), un ácido graso
 sólido, o polietilenglicol sólido), o un agente de carga con buenas propiedades de flujo (por ejemplo, celulosa
 35 microcristalina silicificada (Prosolv® SMCC90)). Las composiciones también pueden incluir cualquiera de los
 excipientes descritos para uso en composiciones que están formuladas para liberación entérica, por ejemplo, en
 formulaciones entéricas. Las formulaciones también pueden incluir revestimientos polímeros que controlan la
 velocidad (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa y triacetato de celulosa, que
 pueden combinarse con PEG-4000). Si se desea, la cantidad de PEG-4000 usada puede variar para generar poros
 40 acuosos en el revestimiento a través del cual el nitrito de sodio puede difundir. También se pueden usar
 revestimientos de polímeros entéricos, y los polímeros ejemplares incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP),
 trimelitato de celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit® L o S cuando se usa un
 revestimiento de polímero, la formulación también puede incluir un plastificante (por ejemplo, Triacetina y acetil
 45 monoglicéridos). La capa entérica total (polímero + plastificante) se puede añadir en una cantidad que, por ejemplo,
 da como resultado una ganancia de peso del 10%. La producción y ensayo de varias formulaciones de comprimidos
 y pastillas para la liberación controlada de nitrato se describe a continuación.

Procedimientos de Preparación de Tabletetas

50 Todos los componentes sólidos, incluyendo nitrito de sodio, se pesaron para producir tabletetas con las
 proporciones en peso deseadas de los componentes. Se preparó una mezcla de polvo suficiente para preparar 4-5
 comprimidos. Los componentes en polvo se mezclaron a fondo antes de comprimir en comprimidos. Para los
 comprimidos que contienen un componente ceroso (es decir, Castorwax®), el nitrito de sodio y otros componentes
 se dispersaron en cera fundida y la mezcla se solidificó mientras se mezclaba para mantener una mezcla
 55 homogénea. Después de solidificar, la mezcla se trituró en polvo para su posterior mezcla, si era necesario. La
 mezcla de todos los componentes en polvo se realizó con un mortero y una maja.

Las tabletetas se comprimieron en una prensa Carver® con un punzón y troquel de 1/2 "(1,27 cm). Se aplicó
 una fuerza de 5000 libras durante 30 segundos para obtener comprimidos para pruebas de liberación.

Las dimensiones del comprimido fueron:

60 comprimidos de 580 mg: 1,27 cm de diámetro. X 0,38 cm de espesor (1/2 "x 1/7")
 o comprimidos de 480 mg: 1,27 cm de diámetro. X 0,32 cm de espesor (1/2 "x 1/8")

65 Los espesores de la tableta dependían del peso total de los componentes en polvo y de la naturaleza de los
 excipientes empleados. Así, los espesores descritos varían entre 10-15%, dependiendo de la compresión de la

mezcla.

Las tabletas se empujaron cuidadosamente de la matriz después de la compresión y se almacenaron en un desecador hasta la prueba de disolución. Algunos comprimidos se vistieron con materiales de revestimiento entérico o de liberación controlada para alterar sus perfiles de liberación.

Procedimientos para la Preparación de Pellets

Se prepararon pequeñas pastillas que contenían 5 mg de nitrito sódico de acuerdo con el siguiente procedimiento para ensayos con animales (administración oral a conejos). Todos los componentes sólidos, incluyendo nitrito de sodio, se pesaron para producir gránulos con las proporciones en peso deseadas de los componentes. Se preparó suficiente mezcla en polvo para preparar 40-50 gránulos.

Los componentes en polvo se tamizaron (150-250 micrómetros) y se mezclaron por dilución geométrica antes de comprimir en gránulos. Los gránulos se comprimieron con una prensa de gránulos Parr Modelo 2811 con un troquel y punzón de 3 mm. La prensa de pellets operaba con compresión manual y no permitía el control de la fuerza aplicada, pero producía pellets cohesivos para todas las formulaciones. Los gránulos pesaban 23-35 mg dependiendo de la formulación empleada. Una pastilla de pellets se recubrió manualmente con un recubrimiento de etilcelulosa/triacetina (4/1) que era 11-15% del peso del gránulo.

Las dimensiones de los gránulos eran: 3 mm de diámetro. X 5-7 mm de espesor. Los gruesos de gránulos dependían del peso total de los componentes en polvo y de la naturaleza de los excipientes empleados. Por lo tanto, los espesores descritos varían aproximadamente 50% dependiendo de la compresión de la mezcla.

Los pellets se empujaron cuidadosamente de la matriz después de la compresión y se almacenaron en un desecador hasta su envío para ensayos con animales. Se recubrió un lote de gránulos con un revestimiento de liberación controlada para alterar su perfil de liberación. El recubrimiento

Procedimiento se describe por separado a continuación. Los pellets de Castorwax se comprimieron dos veces. La primera compresión fue a temperatura ambiente; la segunda compresión estaba en la matriz de 3 mm después de calentar la matriz a 50-60°C en un horno. La segunda compresión indujo un mejor flujo de la Castorwax alrededor de las partículas de nitrito de sodio y acetato de sodio.

Procedimiento de revestimiento de tabletas/gránulos

Las tabletas de nitrito sódico se vistieron manualmente dejando caer cuidadosamente un volumen medido de solución de revestimiento sobre la tableta y extendiéndola cuidadosamente sobre las superficies y el borde de la pastilla. Después de la evaporación del disolvente, se repitió el proceso varias veces hasta que se aplicó una cantidad adecuada de revestimiento. Para gránulos y algunos lotes de tabletas, se empleó un proceso de revestimiento por inmersión que implicó sumergir cuidadosamente el pellet/tableta en una solución de revestimiento y dejar que se secase al aire mientras se sostenía con fórceps. Se repitió el proceso de inmersión hasta que se aplicó una cantidad adecuada de revestimiento. Los revestimientos empleados fueron etilcelulosa (EC) con triacetina como plastificante y acetato ftalato de celulosa (CAP, Cellacelate, NF). Se emplearon diversas proporciones de EC y triacetina para obtener capas con diferentes fragilidades y diferentes permeabilidades al agua y al nitrito de sodio. Se aplicó EC/triacetina a comprimidos o pellets a partir de soluciones que contenían cloroformo, cloruro de metileno o etanol al 95%. Se empleó CAP como material de revestimiento entérico que se aplicó a tabletas a partir de una solución de dioxano. Otros disolventes de revestimiento dieron comprimidos recubiertos de CAP que no resistieron el fluido gástrico simulado durante dos horas sin desintegrarse.

Componentes de la tableta

- Nitrito de Sodio, Reactivo ACS Certificado, cristalino, Fisher Scientific, Lote # 080939A
- Coagulante Polyox®, mezcla # C-289, 5 millones de MW, N.F. Grado, Union Carbide,
- Polyox® WSR 303, 7 millones de MW, N.F. Grado, Colorcon
- Avicel®PH-302, celulosa microcristalina, FMC Corporation, Lote # Q939C
- Ethocel® etilcelulosa, Standard 100 premium, Colorcon
- Castorwax®, NF, aceite de ricino hidrogenado, CASCHEM, Lote # 00121431
- Methocel® K100M, hidroxipropil metilcelulosa, grado CR superior, Colorcon
- Klucel® HXAF Pharm., Hidroxipropilcelulosa, 1,15 millones de MW, División Aqualon, Hercules, Inc.
- Klucel® MF Pharm., Hidroxipropilcelulosa, 850.000 MW, División Aqualon, Hercules, Inc.
- Cloruro de Sodio, Reactivo ACS Certificado, Fisher Scientific
- Trihidrato de Acetato de Sodio, Reactivo ACS, Fisher Scientific

Procedimiento de Prueba de Liberación para Tabletatas

ES 2 633 618 T3

El método de paleta USP se empleó a 50 RPM de agitación para todas las pruebas de liberación de nitrito. Se utilizó un aparato de disolución de 6 estaciones Vankel® USP. Se utilizó un volumen de 500 ml de agua destilada a 37°C como medio de liberación en cada recipiente de liberación.

Los estudios de liberación de comprimidos se realizaron por duplicado o triplicado para cada formulación ensayada.

Se tomaron muestras de 35 mL del medio de liberación de cada recipiente a intervalos de tiempo regulares (típicamente 1/2, 1, 2, 3, 4 horas (o más). El medio se rellenó con 35 mL de agua destilada.

Al final de una liberación, los comprimidos se trituraron y se dejó liberar completamente su contenido de nitrito de sodio disuelto para determinar el contenido total de nitrito de sodio en el comprimido.

Ensayo de Liberación de Nitrito de Sodio

La absorbancia UV a 355 nm se midió con un espectrofotómetro UV-visible de matriz de diodos Hewlett-Packard® 8453 para cada muestra de liberación en una cubeta de cuarzo de 10 cm.

A partir de un gráfico de calibración previamente preparado, se calculó la concentración de nitrito de sodio en cada muestra y se convirtió en cantidad total y porcentaje liberado para cada comprimido. Se calculó el porcentaje medio de liberación y la desviación estándar para dos o tres tabletas administradas simultáneamente. El promedio de porcentaje liberado frente a los perfiles de tiempo se representaron para cada formulación.

Las formulaciones y perfiles de liberación de los comprimidos y gránulos producidos por los métodos anteriores se exponen en las tablas 1-7.

Tabla 1

Composiciones de tabletas de Polyox (mg/tablet)						
Formulación No.	Polyox Coagulante	Polyox WSR 303	Avicel PH 302	Nitrito de Sodio	Revestimiento de etilcelulosa/triacetina	Peso total
1	200	200	100	80	-	580
9	100	300	100	80	-	580
9C	100	300	100	80	87 (13% w/w)	667
14	0	400	0	80	-	480

La formulación 9 C es la misma que la formulación 9 excepto que se aplicó al comprimido un revestimiento al 13% de etilcelulosa 100/triacetina (1/10) a partir de una disolución de etanol al 95%.

Tabla 2

Resultados de la liberación de la tableta Polyox									
Tiempo (horas)	Formulación 1	%SD	Formulación 9	%SD	Formulación 9C	%SD	Formulación 14	%SD	
1	41.9%	7.0%	29.1%	8.3%	8.2%	0.4%	33.6%	8.3%	
2	54.1%	5.1%	47.9%	9.0%	20.7%	0.8%	59.7%	11.0%	
3	66.2%	3.2%	64.2%	8.3%	34.0%	2.9%	75.5%	9.7%	
4	76.9%	2.5%	75.2%	6.3%	48.4%	5.9%	86.4%	6.7%	
6	91.0%	0.7%	91.7%	3.7%	74.6%	9.4%	93.5%	2.4%	
8	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100%	9.0%	100.0%	0.0%	

Tabla 3

Composiciones de pellets para estudios con animales (mg/pellet)							
Formulación No.	Polyox WSR 303	Castor wax	Acetato de Sodio	Hidroxipropilcelulosa	Nitriro de Sodio	Revestimiento de etilcelulosa/triacetina	Peso Total
100A	25	-		-	5	-	30
200A	-	12	6	-	5	-	23
300A		--	-	25	5	4-5 (11-15% w/w)	34-35

5 La formulación 200A se comprimó dos veces. La primera compresión se realizó a temperatura ambiente. La segunda compresión estaba en el troquel de 3 mm después de calentar el troquel a 50-60°C en un horno. La formulación 300A se recubrió por inmersión con una disolución de revestimiento de etilcelulosa 100/triacetina (4/1) con etanol al 95% como disolvente.

10 **Tabla 4**

Las composiciones de tabletas de ricino (mg/comprimido)						
Formulación No	Castorwax	HPMC (K100M)	Acetato De Sodio	Nitrito de Sodio	Revestimiento Etilcelulosa/Triacetina	Peso Total
12	200	200	-	80	-	480
12C	200	200	-	80	71 (14.8%)	551
13	300	-	100	80	-	480
15	200	-	-	80	-	380
15 C1	200	-	-	80	36.5 (9.6%)	416.5
15 C2	200	-	-	80	16 (4.15%)	396

25

30

35

40

45

50

55

60

Tabla 5

Resultados de la liberación de la tableta de <u>Castorwax</u>												
Tiempo (horas)	Formulación 12	%SD	Formulación 12 C	%SD	Formulación 13	%SD	Formulación 15	%SD	Formulación 15 C1	%SD	Formulación 15 C2	%SD
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8%	0.0%	-	-
1	36.0%	2.9%	29.1%	-	17.3%	1.6%	58.8%	0.7%	2.3%	0.4%	2.4%	0.4%
2	53.7%	3.8%	46.6%	-	22.0%	3.1%	81.7%	0.1%	5.8%	1.0%	4.5%	0.4%
3	69.5%	2.6%	67.3%	-	24.3%	4.0%	94.8%	0.8%	11.5%	0.3%	7.9%	0.6%
4	76.6%	8.6%	74.1%	-	27.3%	3.8%	100.8%	0.5%	-	-	11.8%	1.4%
6	95.8%	3.9%	99.5%	-	32.0%	4.5%	100.0%	0.0%	-	-	18.2%	2.2%
8	100.0%	0.0%	100.0%	-	35.5%	4.6%	-	-	31.9%	0.7%	27.5%	2.9%
24	-	-	-	-	-	-	-	-	75.5%	0.1%	71.0%	2.7%
26	-	-	-	-	57.1%	3.0%	-	-	-	-	-	-

5 La formulación 12 C es la misma que la formulación 12, excepto que se aplicó al comprimido un recubrimiento de etilcelulosa 100/triacetina (1/10) al 14,8% a partir de una solución de etanol al 95%. Las formulaciones 13, 15, 15 C1 y 15 C2 se prepararon mezclando nitrito de sodio y otros componentes en Castorwax fundido. La masa fundida se mezcló mientras se solidificaba y luego se molió en un polvo con un mortero y una maja antes de comprimir en tabletas. Las formulaciones 15 C1 y 15 C2 son las mismas que la formulación 15, excepto que se aplicó a los comprimidos un recubrimiento de etilcelulosa 100/triacetina (4/1) al 9,6% (15 CI) o al 4,15% (15 C2) a partir de un cloroformo.

15 **Tabla 6**

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ethylcellulose and HPMC tablet compositions (mg/tablet)								
Formulación No.	Etilcelulosa	HPMC (K100M)	HPMC (K15M)	Avicel PH-302	HPC MF	Nitrito de Sodio	Revestimiento Etilcelulosa / Triacetina	Peso s Total
2	400	-	-	-		80	-	480
5	200	200	-	-		80	-	480
10 C	-	200	-	200		80	76 (15.8%)	556
16	-	-	400	-		80	-	480
17 C	-	-	-	-	400	80	41.5 (8.65%)	521.5

Tabla 7

Resultados de liberación de tabletas de <u>etilcelulosa</u> y HPMC										
Tiempo (horas)	Formulación 2	%SD	Formulación 5	%SD	Formulación 10 C	%SD	Formulación 16	%SD	Formulación 17 C	%SD
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	56.0%	1.4%	50.0%	2.3%	24.7%	-	38.2%	1.1%	0.8%	0.7%
2	73.8%	2.3%	68.8%	5.3%	60.6%	-	53.0%	1.3%	1.1%	1.0%
3	84.3%	2.1%	81.2%	5.1%	79.2%	-	78.9%	8.6%	2.9%	1.6%
4	91.1%	2.1%	89.2%	4.8%	87.7%	-	88.2%	5.4%	6.7%	0.9%
6	96.6%	0.2%	95.3%	2.2%	97.1%	-	96.3%	4.1%	18.0%	0.5%
8	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	-	-	-	31.6%	2.4%
24	-	-	-	-	-	-	-	-	88.4%	7.5%

5 La formulación 10 C tiene un recubrimiento de 15,8% de etilcelulosa 100/triacetina (1/10) aplicada al comprimido a partir de una solución de etanol al 95%. La formulación 2 se preparó mezclando nitrito de sodio con etilcelulosa en polvo (Ethocel® 100) y comprimiendo la mezcla en comprimidos. La formulación 5 se preparó mezclando nitrito de sodio, etilcelulosa en polvo (Ethocel® 100) y HPMC K100M y comprimiendo la mezcla en comprimidos. Las formulaciones 17C contienen hidroxipropilcelulosa (Klucel MF) y tienen un recubrimiento de 8,65% de etilcelulosa 100/triacetina (4/1) aplicada a partir de una solución de clorofomo.

Simulaciones de niveles de Nitrito Plasma de formulaciones de liberación controlada

15 Se simularon algunas de las formulaciones anteriores para la determinación de sus niveles plasmáticos de nitrito. Las simulaciones asumen las constantes farmacocinéticas de rango medio y una dosis de 80 mg. Los parámetros de PK asumidos para NaNO₂ son: semivida = 45 minutos; holgura = 60,375 L / h; Biodisponibilidad oral = 100% (excepto para la formulación 27, que es 27%); tiempo de latencia entre la dosificación y alcanzar un pH donde la liberación puede ocurrir = 0,5 horas. Las simulaciones son para los primeros dos días de dosis dos veces al día. Una concentración de 69 ng/ml es equivalente a 1 mM, y 138 ng/ml es de 2 mM. Los resultados se muestran en las Figuras 1-10.

20 Para las formulaciones 1, 2, 5, 9, 10C, 12 y 12 C, las ecuaciones ajustadas a los perfiles tenían intersecciones de eje y no cero, es decir, a t = 0, el % liberado era un cierto número positivo (la constante en el polinomio ajustado). A efectos de simulación, se trató como un componente de liberación inmediata, y se suponía que esta fracción se liberaba uniformemente durante los primeros 10 minutos después del tiempo de retardo. Por lo tanto, los perfiles de velocidad de liberación muestran un "pico" de liberación durante los 10 minutos, mientras que el perfil "% liberado" muestra una diferencia pronunciada en la pendiente entre los primeros 10 minutos y el resto de las 8 horas de liberación.

Formulaciones de Capsulas Envoltentes Entericas

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular como una cápsula revestida entérica. Las Tablas 8 y 9 proporcionan una formulación para formulaciones de cápsulas con recubrimiento entérico.

Tabla 8

Contenido de la cápsula	
Componente	Cantidad(mg/capsula)
Contenido de la cápsula	
Nitrito de Sodio, USP	80
Celulosa microcristalina, NF (Avicel® PH 105)	106.5
Coloración azul de alimentos	0.5
tamaño #1 Capsula (Capsugel)	N/A

5

Tabla 13

10

15

20

25

Solución de recubrimiento	
Componente	Cantidad
Cellacelate, NF (Acetato de Celulosa Ftalato)	10 g
Triacetin, USP	2.2 mL
95% Etanol / acetona (proporción de volumen 1: 1)	87.8 mL

30

En este procedimiento, las cápsulas se prepararon mezclando nitrito de sodio, celulosa microcristalina y colorante azul de alimentos usando métodos de mezcla estándar para polvos. Los componentes mezclados se llenaron manualmente en cáscaras de cápsula de tamaño # 1 usando equipo de llenado de cápsula a pequeña escala. Las cápsulas acabadas se ensayaron para determinar la variación de peso y la uniformidad de contenido para cumplir con los requisitos de compendio para cápsulas.

35

Las cápsulas llenas se colocaron en un soporte Procoater de modo que el lado de la tapa de cada cápsula estaba hacia arriba. La bandeja de revestimiento se llenó con solución de revestimiento a un máximo de un milímetro de la parte superior. Se añadió más solución de revestimiento a la bandeja, según se necesitaba, después de cada paso de revestimiento por inmersión.

40

El lado de tapa de las cápsulas se sumergió en, y se retiró lentamente de, la solución de recubrimiento. El exceso de solución de revestimiento se limpió cuidadosamente desde el fondo de las cápsulas de manera que el recubrimiento seco fue simétrico sobre la tapa de revestimiento. Las cápsulas se colocaron en un soporte en una bandeja de secado durante 1 hora. Las etapas de recubrimiento se repitieron cuatro veces más para un total de cinco revestimientos.

45

Después de secar el revestimiento, se colocó el soporte con las cápsulas sobre un soporte de inversión con el lado de la tapa hacia abajo (con el lado del cuerpo hacia arriba) y las cápsulas se empujaron hacia la posición más baja con una cubierta de la bandeja de recubrimiento. El lado del cuerpo de las cápsulas se sumergió en una solución de revestimiento y se separó lentamente de la solución de recubrimiento. El exceso de solución de revestimiento se limpió cuidadosamente desde el fondo de las cápsulas de manera que el recubrimiento seco fuese simétrico sobre el cuerpo de recubrimiento. Después se colocaron las cápsulas y el soporte en la bandeja de secado durante una hora. Las etapas de revestimiento se repitieron cuatro veces más para un total de cinco revestimientos.

50

55

Las cápsulas de recubrimiento entérico se ensayaron para la liberación de nitrato sódico. Las cápsulas no recubiertas se disolvieron más de 75% en HCl 0,1 N (1 l) en 60 minutos a 37°C usando el método de paletas USP a 50 rpm. En 750 ml de HCl 0,1 N, las cápsulas con recubrimiento entérico liberaron menos de 1% de nitrito sódico en 120 minutos a 37°C usando el método de paletas USP a 50 rpm. Después de elevar el pH de la solución a 6,8 con la adición de 250 ml de fosfato de sodio tribásico 0,2 M a la solución de 750 ml de HCl 0,1 N, las cápsulas de recubrimiento entérico liberaron más de 75% de nitrito de sodio en 60 minutos con 15-16 pancreatina se añadió a 37°C usando el método de paleta USP a 50 rpm.

60

Estudio Farmacocinético de Conejo

65

Se usaron conejos de Nueva Zelanda con un peso de 3,0-3,2 kg para el análisis farmacocinético de

formulaciones de nitrito sódico de liberación sostenida. Un mililitro de sangre se tomó en 14 puntos de tiempo durante un período de seis horas.

5 Inicialmente, se administró a cada conejo 31 mg/kg de ketamina con 2 mg/kg de xilacina diluida en solución salina normal estéril i.m. Un segundo i.m. también se administró una inyección de 0,5 mg/kg de acepromazina en ese momento. A medida que los conejos pierden la conciencia, una oreja se afeitó con tijeras. El área para insertar el catéter se limpió con una toallita con alcohol y se insertó un catéter iv de calibre 22 en la arteria del oído medio. Se añadió un orificio de inyección recto para sellar el extremo del catéter. Se extrajo sangre con una aguja de calibre 10 22 y se lavaron inmediatamente 500 ml de una solución de 1 unidad/ml de heparina a través del catéter. Este flujo de heparina se utilizó después de cada extracción de sangre.

15 Después del primer drenaje de sangre, se insertó un tubo de sonda de 18 Fr (36 cm de longitud) por el esófago del conejo. Al final del tubo gavage, la cápsula de nitrito se inserta y rápidamente se presiona en el estómago con 15 ml de aire. Se ensayaron tres formulaciones: formulaciones 100A, 200A y 300A. El tubo de gavage se retiró entonces y la sangre restante se tomó durante las siguientes seis horas.

20 El drenaje de sangre se dividió igualmente en dos tubos de microcentrifuga de 1,5 ml. Se añadieron inmediatamente 100 ml de solución de preservación de nitrito de plasma a una alícuota, mientras que la otra alícuota se centrifugó a 5.000 rpm durante 2 minutos para separar el plasma que luego se combinó con 200 ml de solución de preservación de nitrito de plasma. Todas las muestras se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su procesamiento.

La solución de preservación de nitrito de plasma incluyó:

25 7,85 gramos de KFeCN + 25 ml de PBS =
1 66 mg NEM + 3 3 ml de PBS = 2
1,5 ml de nonidet P40 = 3
1 (21 mL) + 2 (2,5 mL) + 3 = solución de conservación de nitrito

30 Se calculó el NOx total en el plasma como se describe a continuación. Los ciclos de tiempo para cada una de las tres formulaciones ensayadas se muestran en la Figura 11. Adicionalmente, la cantidad de nitrito libre se calculó tratando las muestras con sulfanilamida 580 mM en HCl 1N durante 15 minutos. Este tratamiento limpia el nitrito libre, dejando atrás nitrato, nitro-estiol, nitrosoheme y nitrosaminas. La cantidad de estos componentes restantes, determinada usando el método descrito a continuación, se muestra en la Figura 12. Cuando esta cantidad se resta de la cantidad de NOx total, el número resultante refleja la cantidad de nitrito libre (Figura 13). Los datos para las formulaciones 200A y 300A representan la media de cinco conejos, mientras que los datos para la formulación 100A representan la media de cuatro conejos, ya que un conejo a quien se administró esta última formulación experimentó una obstrucción de su catéter arterial durante el estudio.

40 **Detección de quimioluminiscencia de óxido nítrico**

45 Se utilizó un analizador de óxido nítrico Sievers 280i (NOA) para construir una curva estándar de concentraciones de nitrito/NO y para medir el NOx total de la muestra, nitrosotioles (SNO) + nitrosoheme + nitrato y nitrito libre. Para medir el nitrito, el recipiente de purga contenía un agente reductor (2 ml de yoduro de sodio en 7 ml de ácido acético glacial) para reducir nitritos, nitratos y compuestos nitrosos para liberar óxido nítrico. Se detecta NO entonces gas en el NOA a través de una reacción con ozono que emite un fotón de luz que es detectado por el detector de quimioluminiscencia. La cantidad de NO presente se determinó integrando la señal de emisión a lo largo del tiempo y se calibró frente a cantidades conocidas de nitrito de sodio (0, 0,1, 0,5, 1,10 y 100 mM) como patrón de fuente para NO. El nitrito de plasma se determinó haciendo reaccionar una alícuota de plasma con sulfanilamida 580 nM en HCl 1 N durante 15 minutos para limpiar el nitrito libre. La cantidad total de nitrito libre se determinó restando el valor de sulfanilamida del valor total de NOx.

Otras Realizaciones

55 Aunque la invención se ha descrito en conexión con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es capaz de otras modificaciones y esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención abarcada por el alcance de las reivindicaciones.

60

65

REVINDICACIONES

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg de nitrito inorgánico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la administración de dicha composición farmacéutica a un sujeto humano proporciona una liberación gradual de dicho nitrito inorgánico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo durante 6 - 12 horas y da como resultado una concentración en plasma de iones de nitrito que se mantiene entre 0,05 mM y 10 mM durante hasta 14 horas y en el que dicha composición farmacéutica se formula para administración oral administración.
 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el período de concentración plasmática mantenida se produce después del momento de concentración plasmática máxima, o en el que entre 30-50% de dicho ión nitrito se libera en la primera hora y el resto de dicho ion nitrito se libera en las 2 a 14 horas siguientes.
 3. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dicho ion nitrito se proporciona como NaNO₂ o KNO₂, preferiblemente en el que dicho ion nitrito se proporciona como NaNO₂.
 4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable para la liberación retardada del nitrito inorgánico, de manera que, cuando se administra oralmente a un sujeto humano, el nitrito inorgánico no se libera sustancialmente en el estómago de dicho sujeto.
 5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha composición farmacéutica comprende una capa de revestimiento entérica o de liberación retardada, y en la que dicha composición farmacéutica se formula de tal manera que, cuando se administra a un sujeto humano, el nitrito inorgánico no es sustancialmente liberado en el estómago de dicho sujeto.
 6. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para tratar o prevenir la isquemia crónica del tejido en un sujeto humano.
 7. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en un método para complementar déficits en nitrito circulante encontrado en un sujeto humano.

Fig. 1

Formulacion #1 ($y = -0.0093x^2 + 0.1761x + 0.2879$)

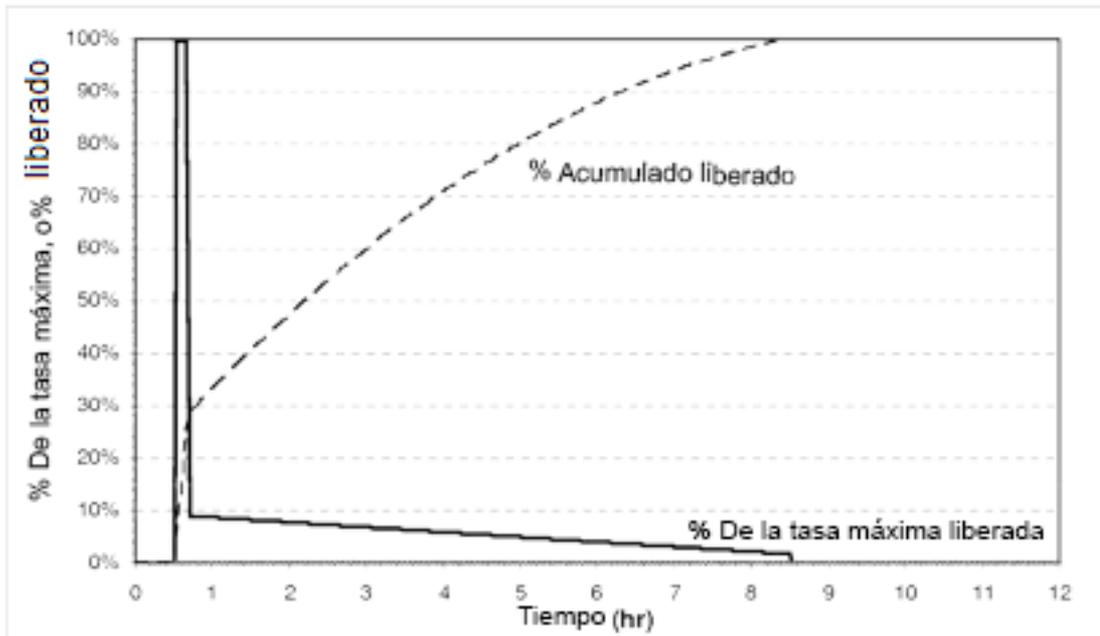
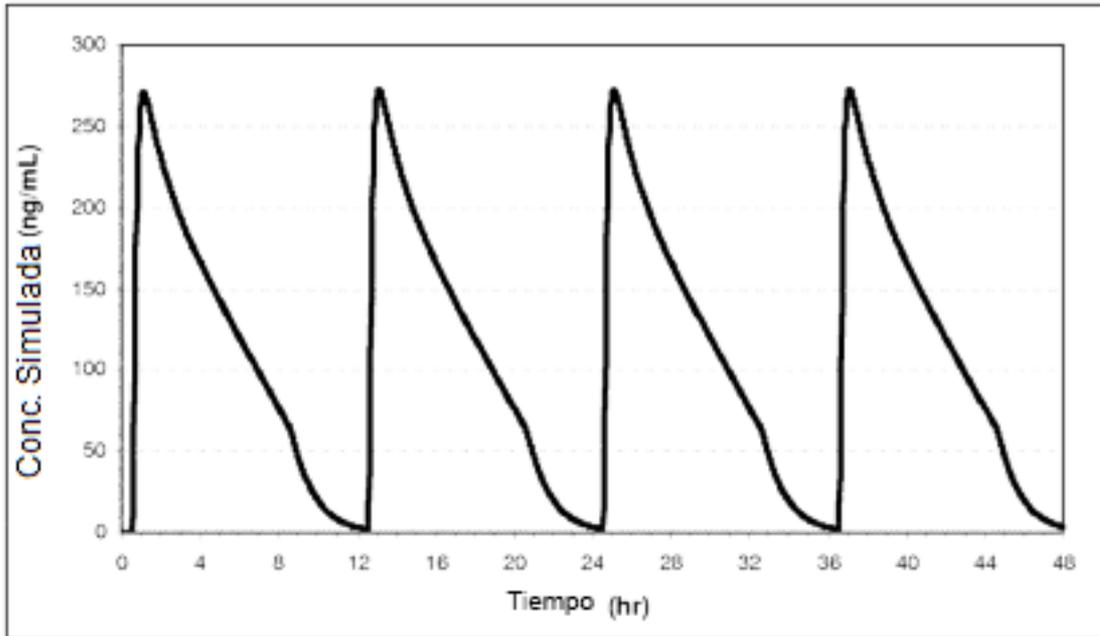


Fig. 2

Formulacion #2 ($y = -0.0132x^2 + 0.1789x + 0.4361$)

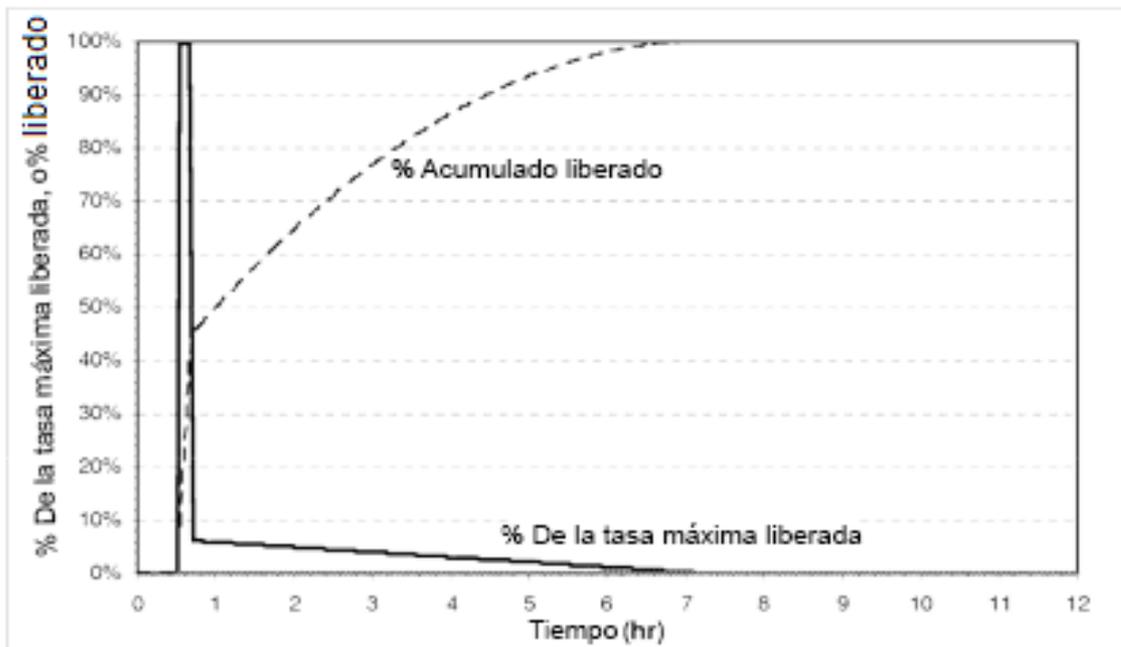
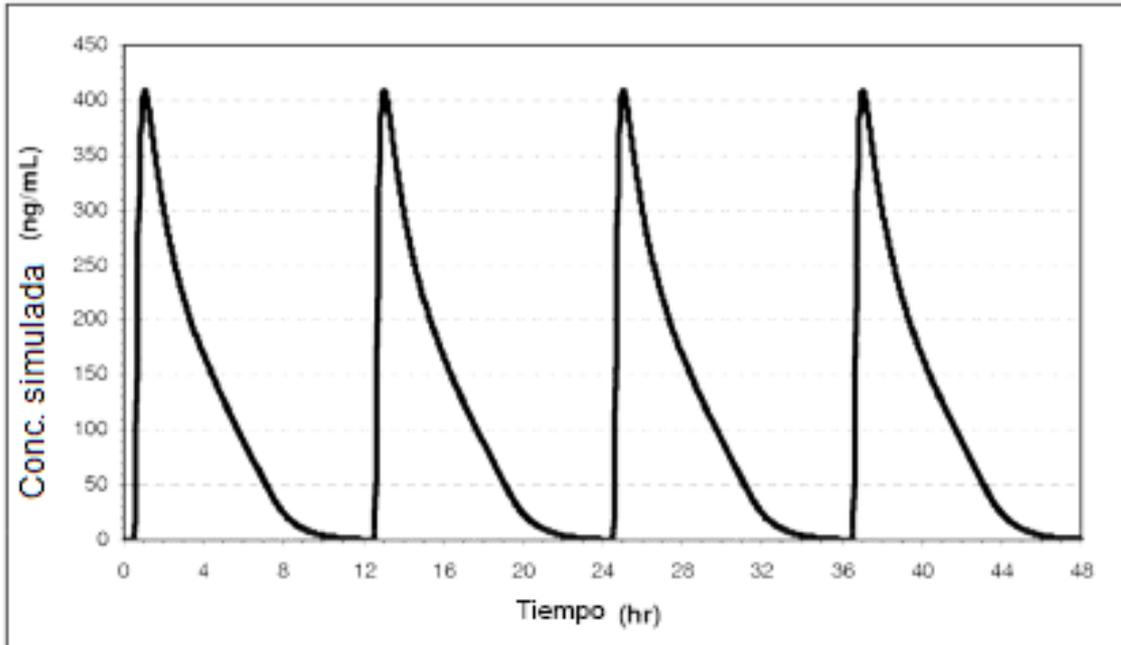


Fig. 3

Formulacion #5 ($y = -0.0147x^2 + 0.203x + 0.3674$)

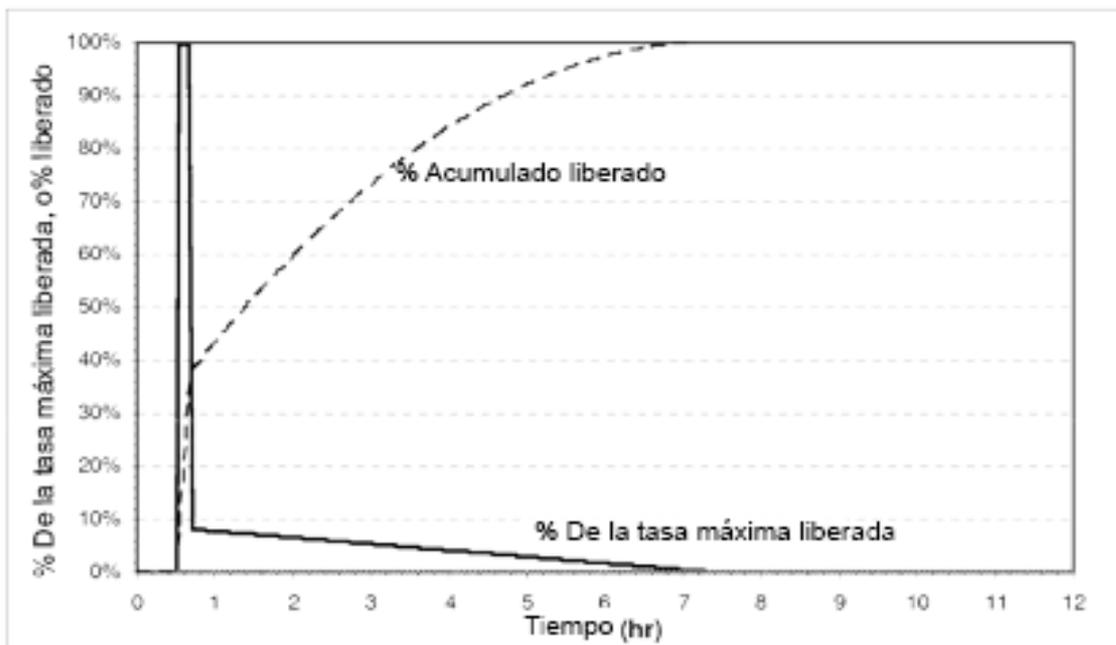
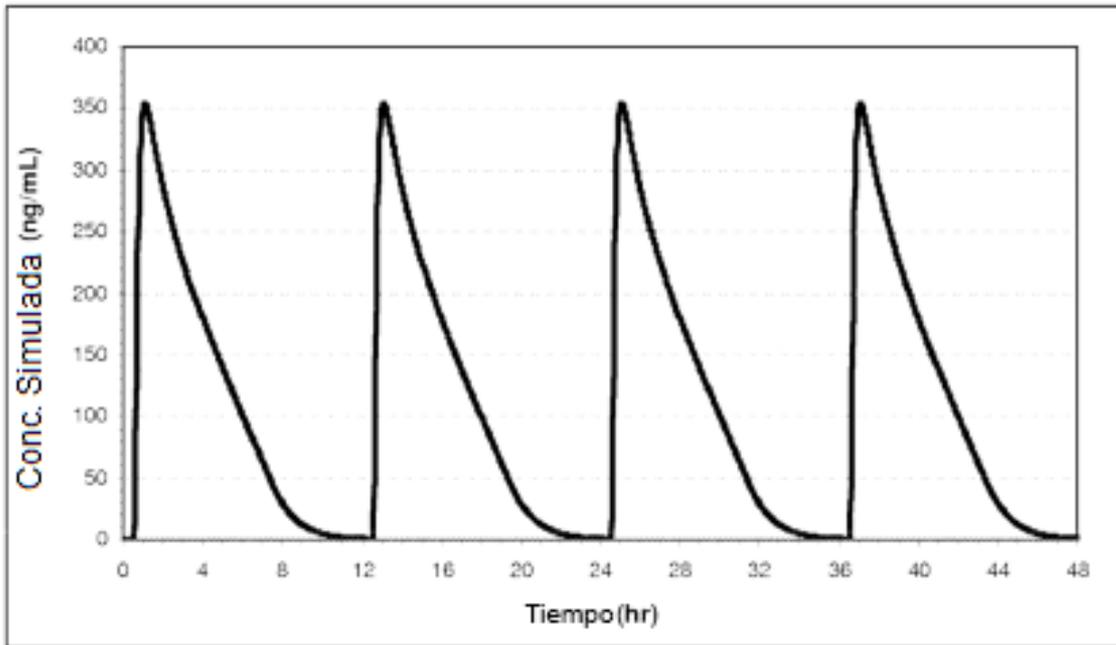


Fig. 4

Formulacion #9 ($y = -0.0129x^2 + 0.2126x + 0.0921$)

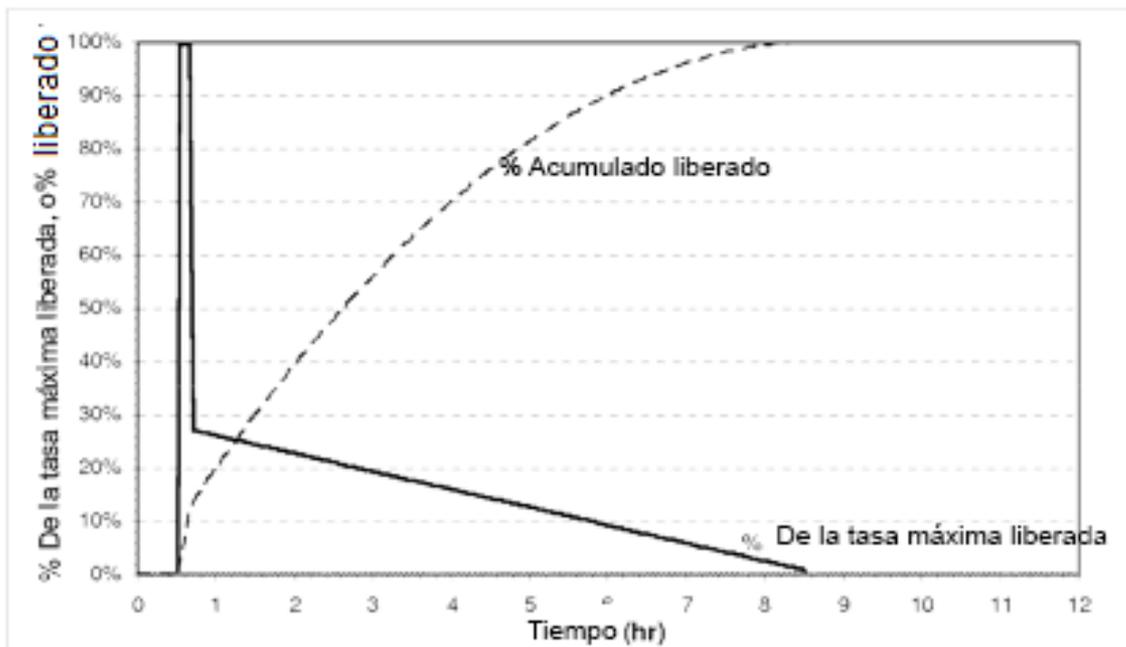
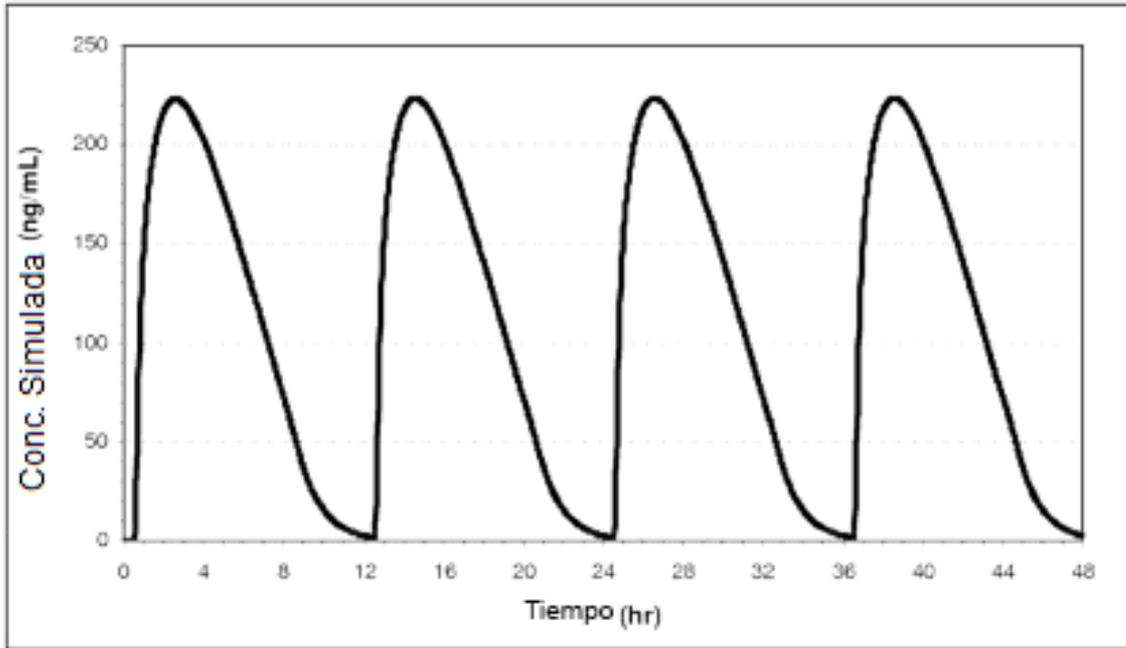


Fig. 5

Formulacion 9C ($y = 0.125x + 9E-16$)

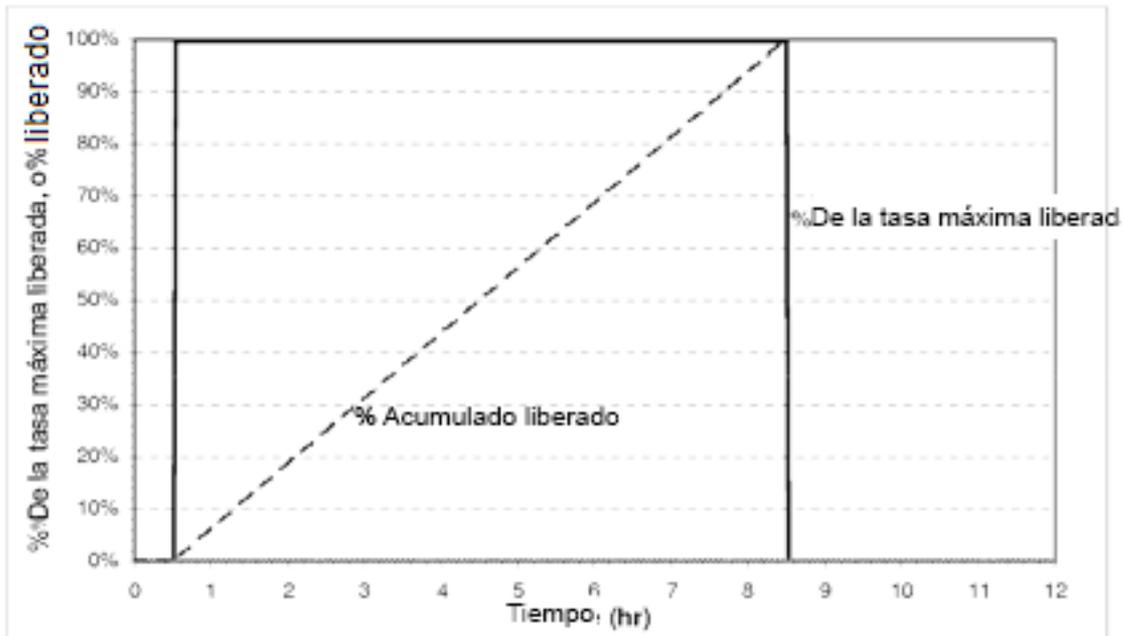
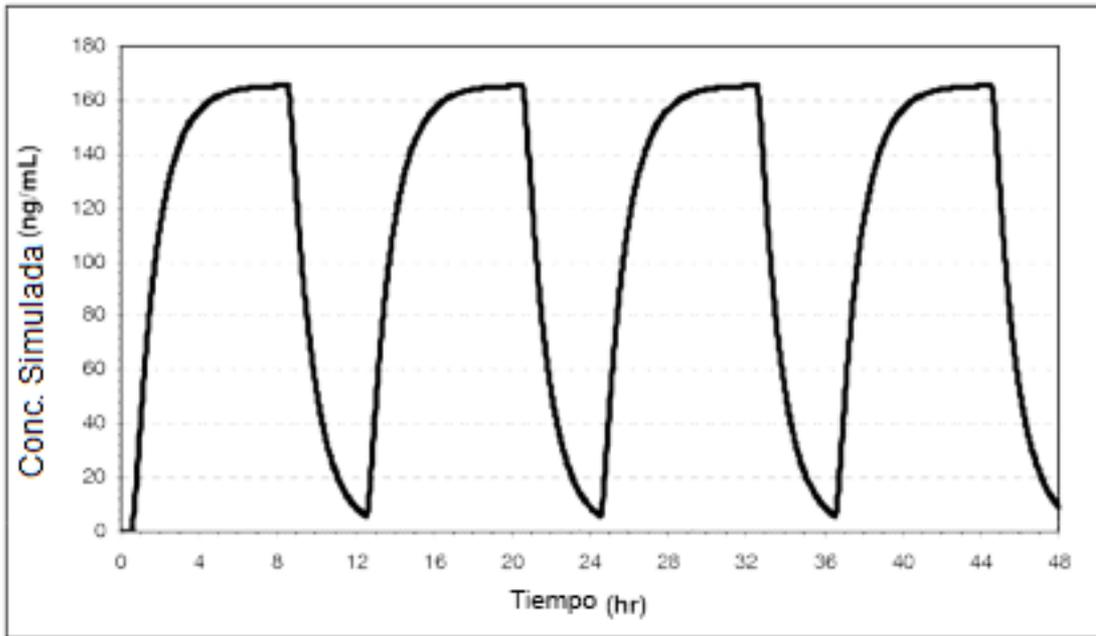


Fig. 6

Formulacion 10C ($y = -0.0286x^2 + 0.3653x + 0.0041$):

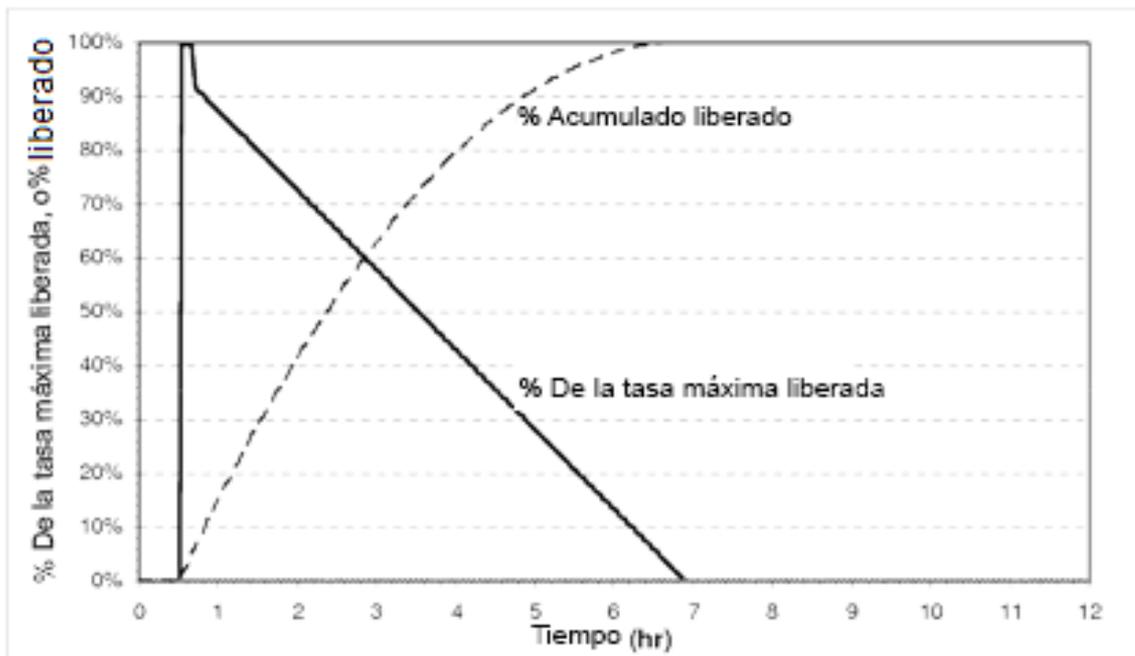
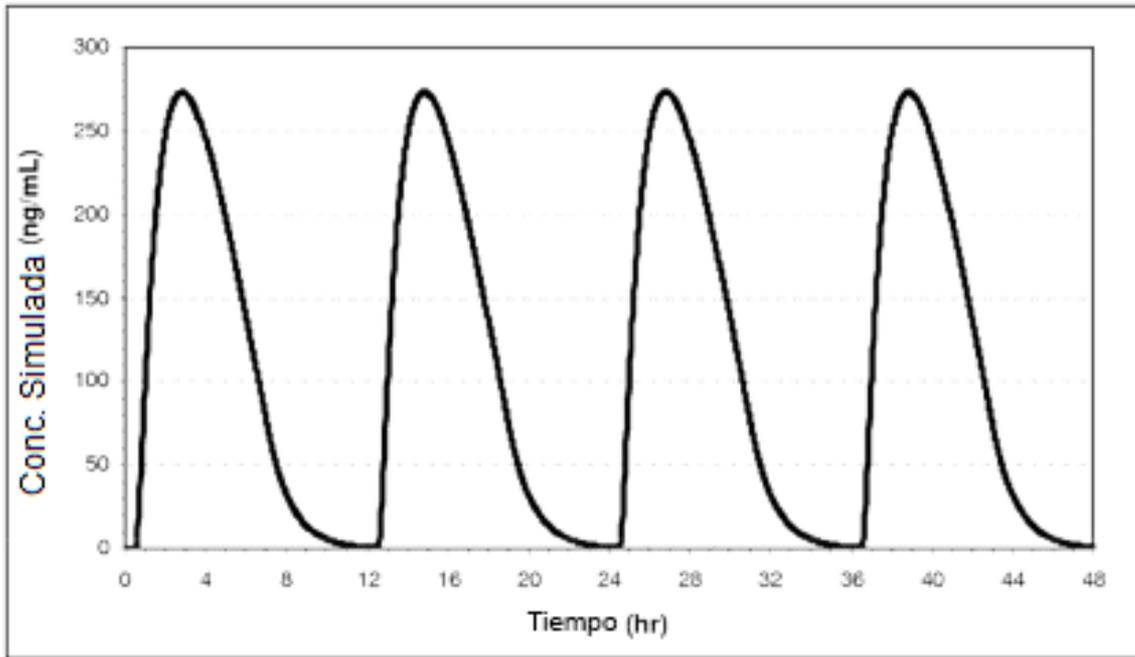


Fig. 7

Formulacion 12 ($y = -0.0158x^2 + 0.2536x + 0.2111$):

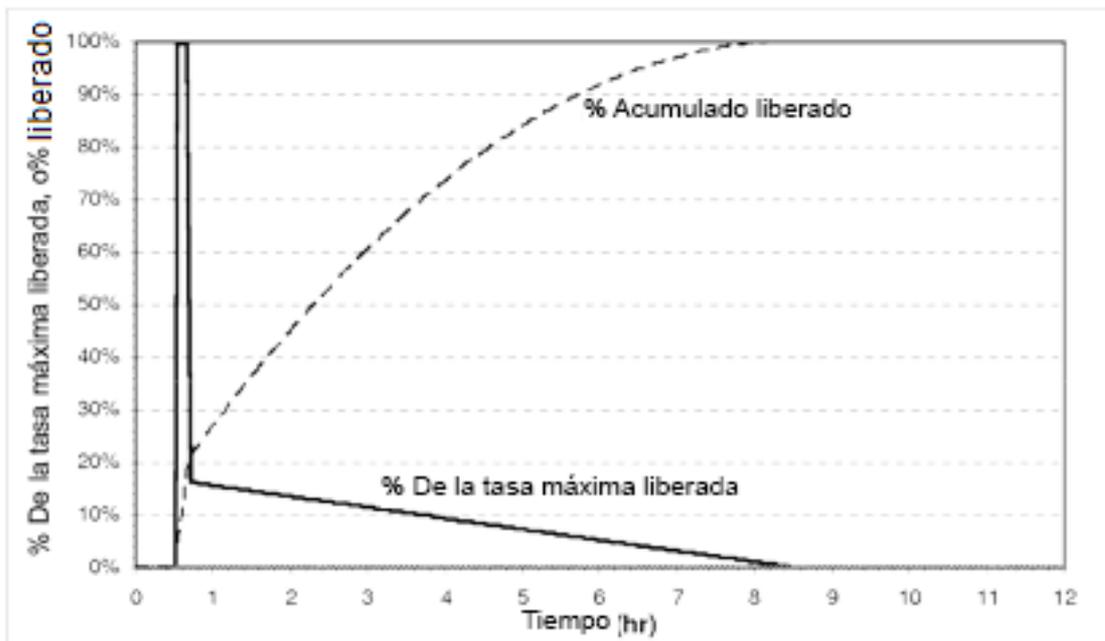
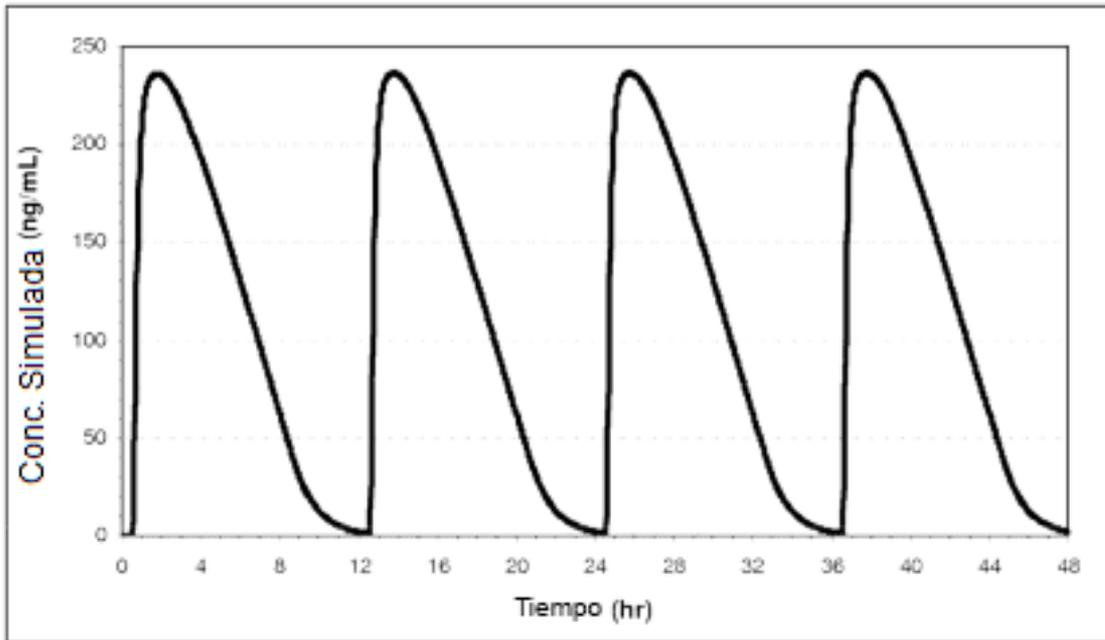


Fig. 8

Formulacion 12C($y = -0.0185x^2 + 0.2886x + 0.0615$)

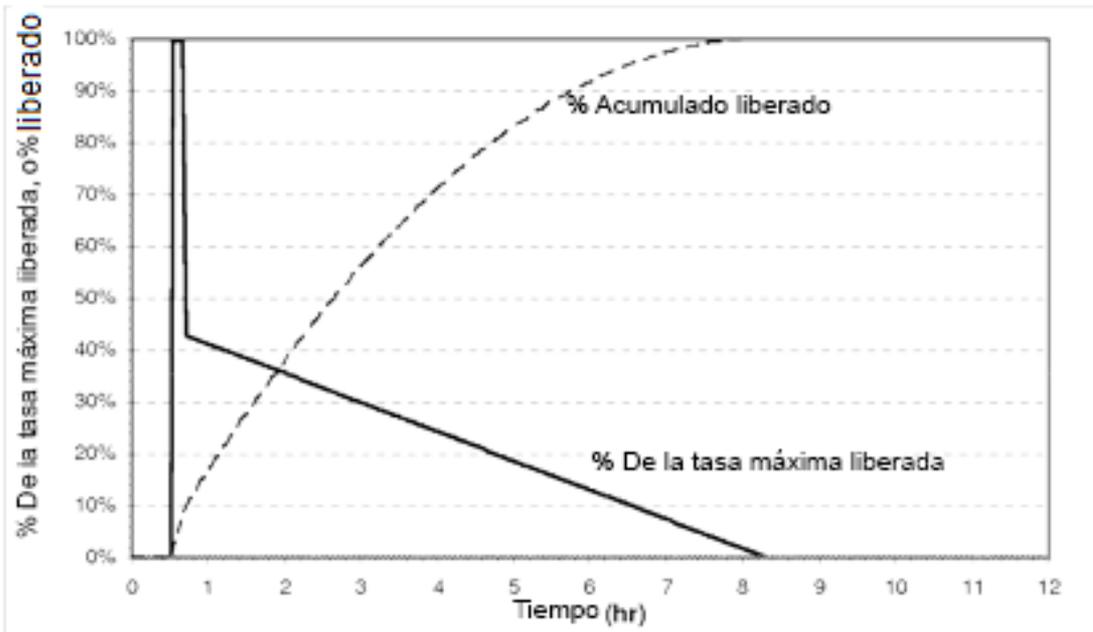
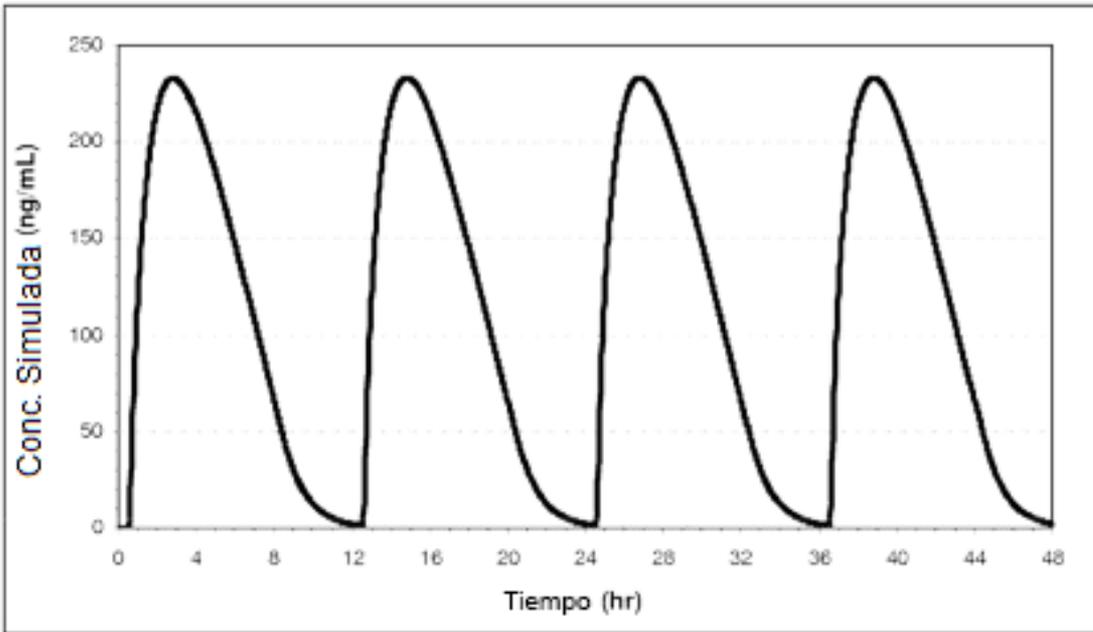
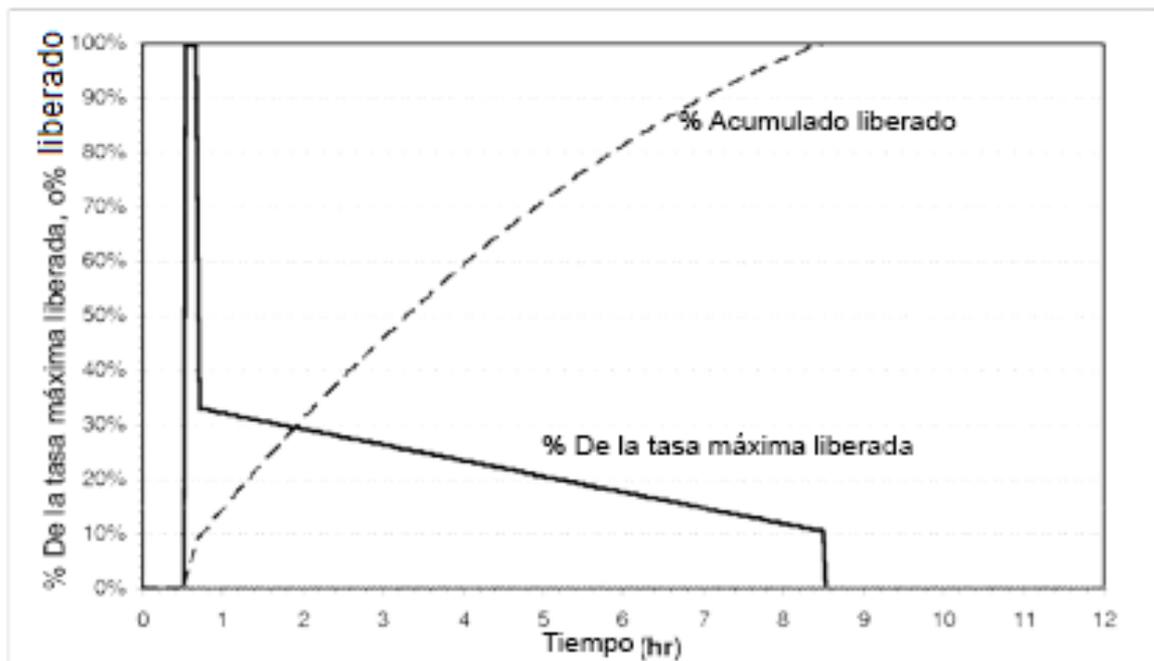
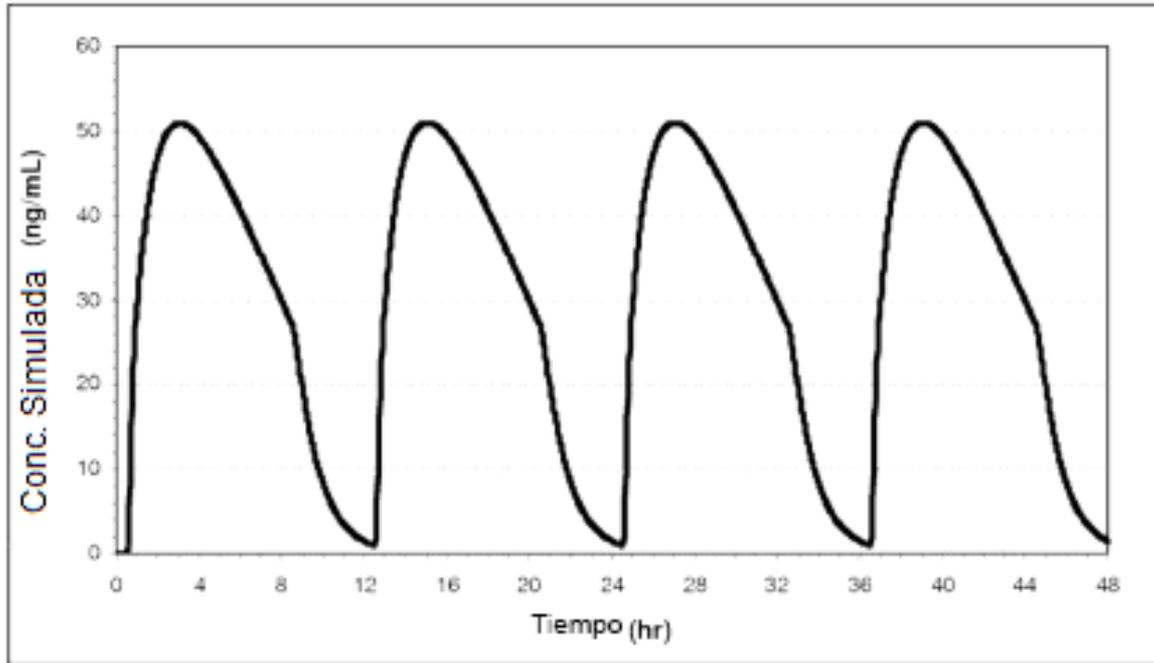


Fig. 9

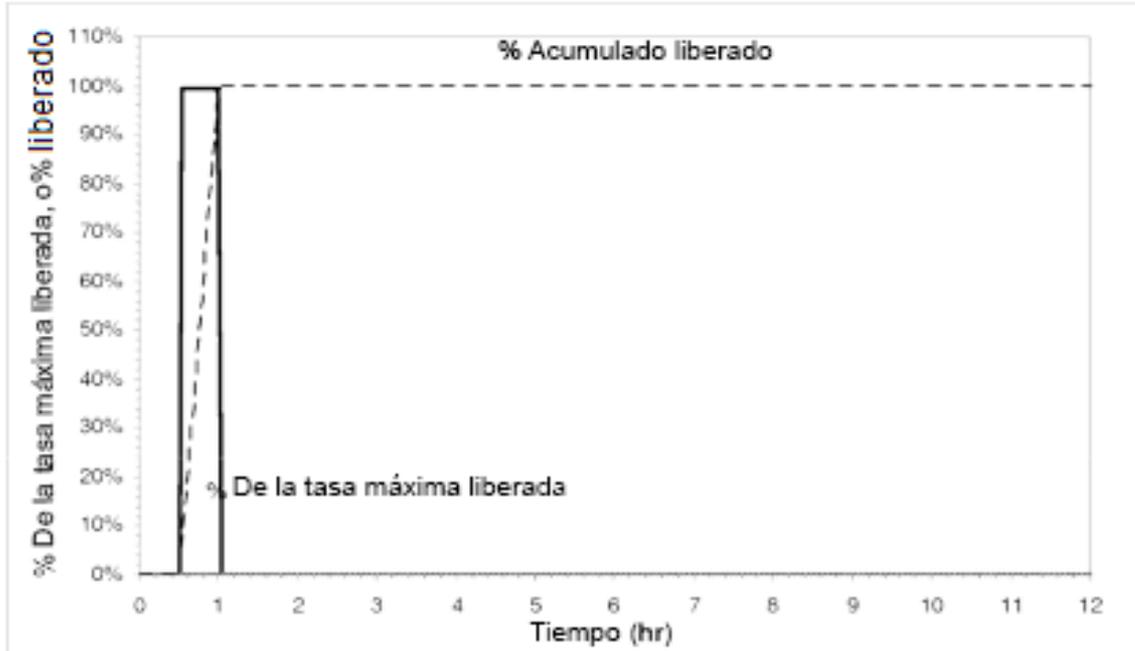
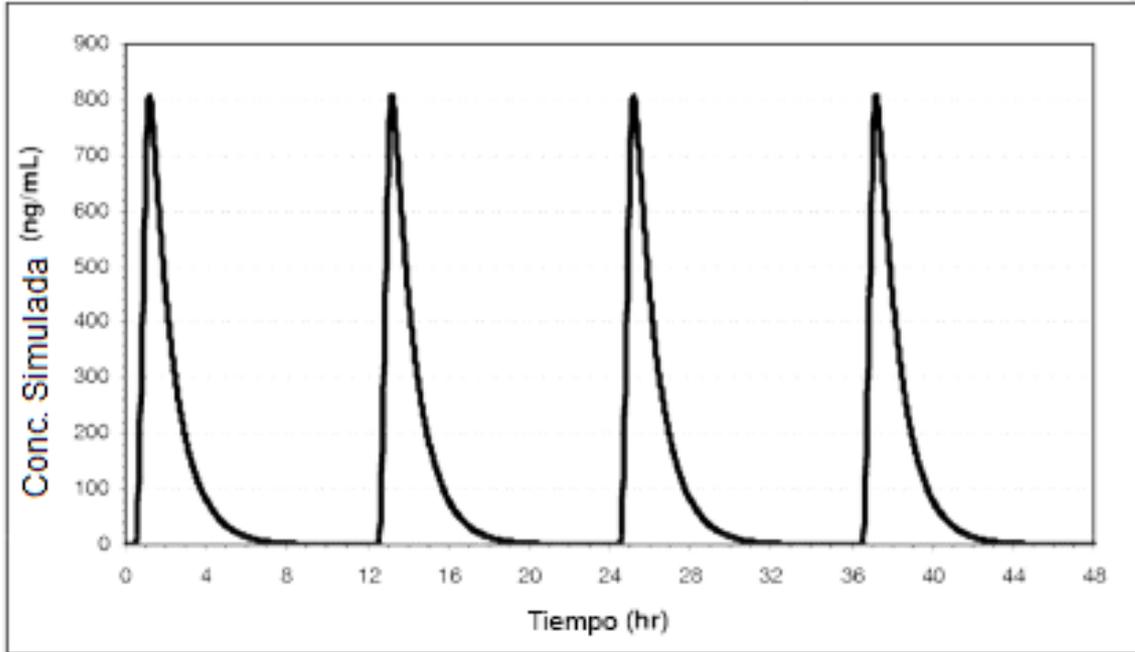
Formulacion13 ($y = -0.0021 x^2 + 0.0487 x + 0.01597$)



Nota: Este ajuste polinómico predice que solo el 27% del contenido de tabletas de 80 mg se libera durante un período de 8 horas (liberación de 21,6 mg). La simulación supone que sólo el 27% de la dosis de 80 mg se libera en 8 horas, y luego la tableta no libera más material. La máxima liberación posible prevista por este polinomio es de aproximadamente 29%, lo que requiere aproximadamente 11,5 horas.

Fig. 10

Control de la formulación (liberación inmediata de 80 mg,
liberación del 100% durante 30 minutos)



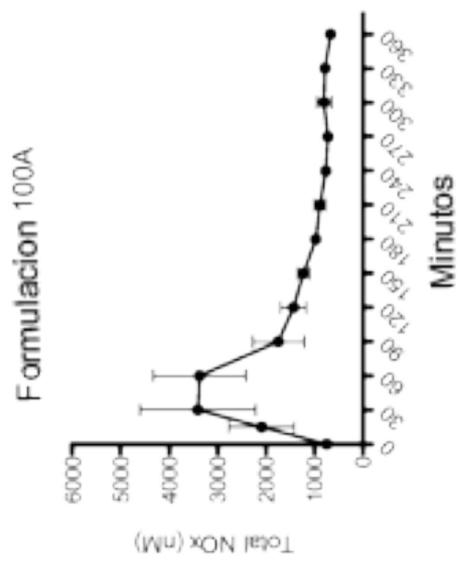
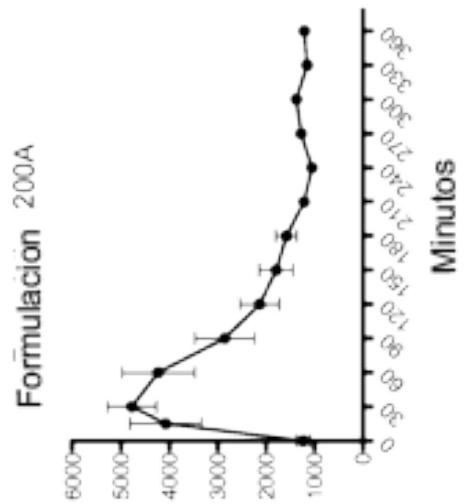
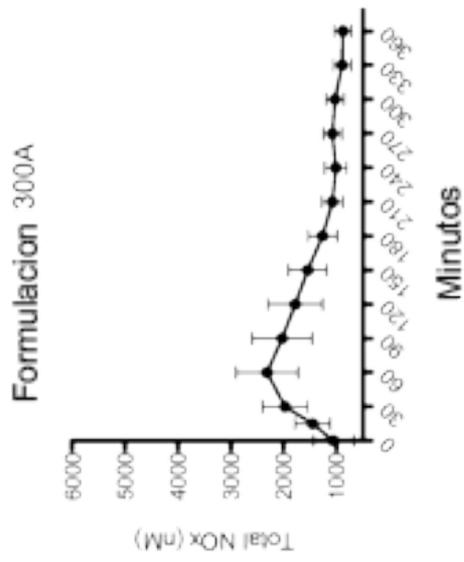


FIG. 11

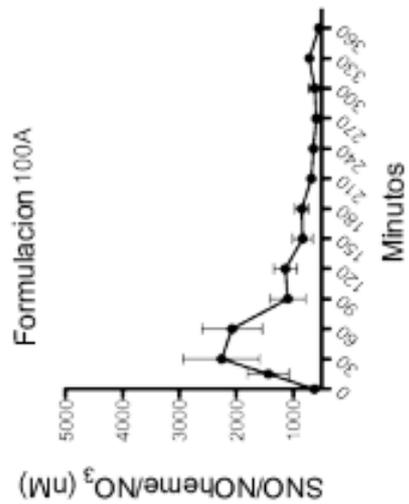
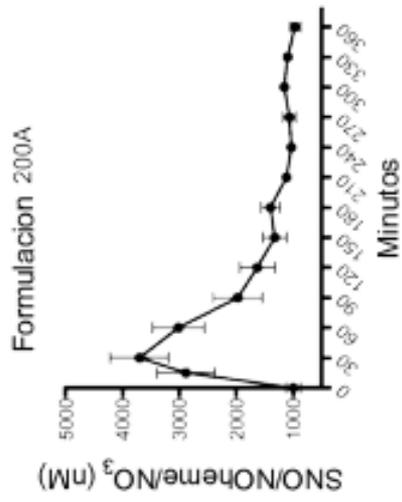
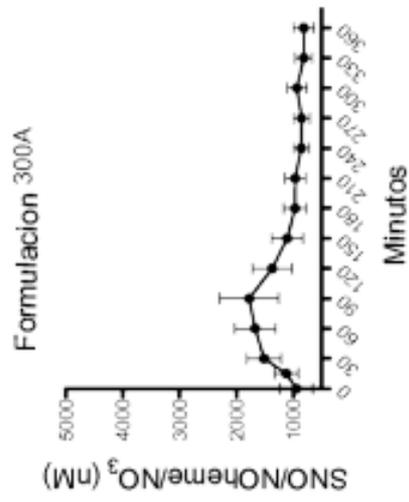


FIG. 12

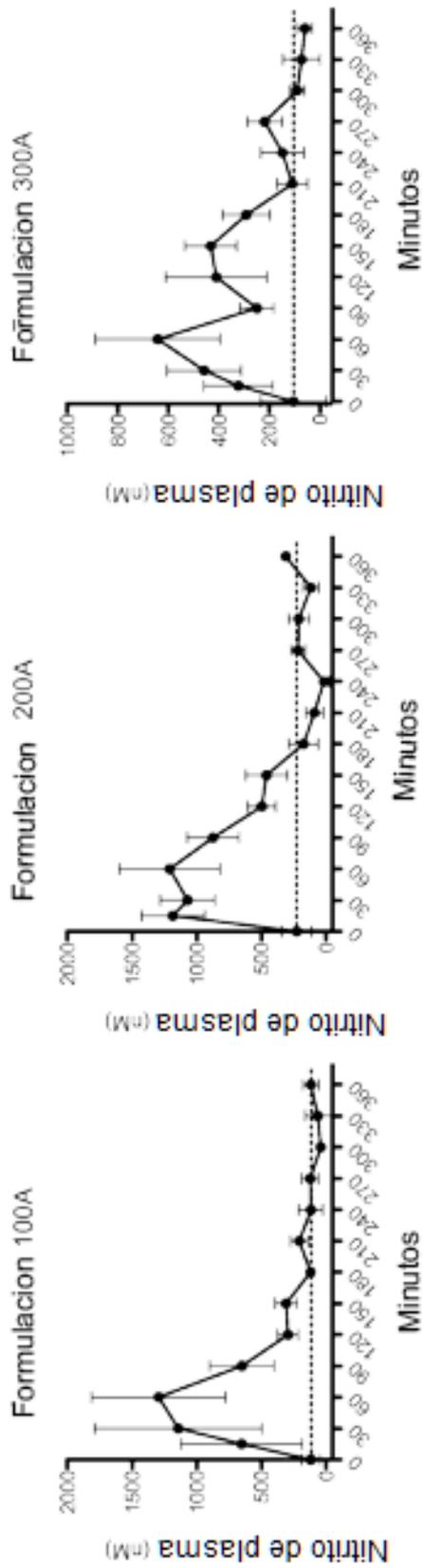


FIG. 13