

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 087**

51 Int. Cl.:

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2010 E 14155459 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2732818**

54 Título: **Un antagonista de receptores de endotelina y angiotensina II de bifenilsulfonamida para tratar la glomeruloesclerosis**

30 Prioridad:

31.03.2009 US 165419 P

31.03.2009 US 165447 P

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

05.10.2017

73 Titular/es:

**LIGAND PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JINKUN;
DZIEWANOWSKA, ZOFIA E;
BELDER, RENE;
HENDERSON, IAN;
BOGARDUS, JOSEPH B y
ZHANG, ZHAOYING**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 636 087 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

Un antagonista de receptores de endotelina y angiotensina II de bifenilsulfonamida para tratar la glomeruloesclerosis

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de bifenilsulfonamida que es un antagonista doble de receptores de angiotensina y endotelina, a las composiciones farmacéuticas que contienen tal compuesto, a los métodos de fabricación de las formulaciones farmacéuticas que contienen tal compuesto, y a los métodos de uso de tal compuesto en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II y otras enfermedades.

10 Descripción de la técnica relacionada

15 La angiotensina II (AngII) y la endotelina-1 (ET-1) son dos de los péptidos vasoactivos endógenos más potentes conocidos en la actualidad, y se cree que desempeñan un papel en el control del tono vascular y de la remodelación tisular patológica asociada a una diversidad de enfermedades, que incluyen la nefropatía diabética, insuficiencia cardiaca, e hipertensión arterial crónica o persistente. En la actualidad, los bloqueantes de receptores de angiotensina (ARBs), que bloquean la actividad de AngII, se usan de manera generalizada como tratamiento para la nefropatía diabética, la insuficiencia cardiaca, y la hipertensión arterial crónica o persistente. Además, existe un conjunto de datos creciente que demuestra los beneficios terapéuticos potenciales de los antagonistas de receptores de ET (ERAs) en el bloqueo de la actividad de ET-1.

20 También se sabe que AngII y ET-1 funcionan en conjunto en el control de la tensión arterial y de la remodelación tisular patológica. Por ejemplo, los ARBs no solamente bloquean la acción de AngII en su receptor, sino que también limitan la producción de ET-1. De forma similar, los ERAs bloquean la actividad de ET-1 e inhiben la producción de AngII. Por lo tanto, el bloqueo simultáneo de las actividades de AngII y ET-1 puede ofrecer una mejor eficacia que el bloqueo de cada sustancia por sí sola.

25 En modelos en ratas bien validados de la hipertensión arterial humana crónica o persistente, la combinación de un ARB y un ERA da como resultado un efecto sinérgico. Además, aunque los ARBs son el tratamiento de referencia para los pacientes con nefropatía diabética, se ha informado de una eficacia mejorada con la coadministración de un ERA en el desarrollo clínico de Fase 2.

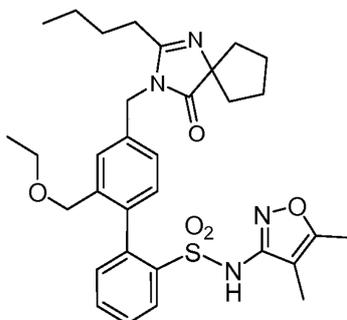
30 Existen datos preclínicos y clínicos iniciales que sugieren que en comparación con cada mecanismo por sí solo, el bloqueo simultáneo de angiotensina II y endotelina 1 en sus receptores respectivos, ATI y ETA, puede proporcionar una opción de tratamiento mejorada para varias enfermedades cardiovasculares.

Los documentos US 2002/143024 y WO 00/01389 se refieren a compuestos de bifenilsulfonamida que son antagonistas combinados de receptores de angiotensina y endotelina, y a los métodos de uso de tales compuestos en el tratamiento de afecciones tales como hipertensión y otras enfermedades, así como a las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

35 Sumario de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

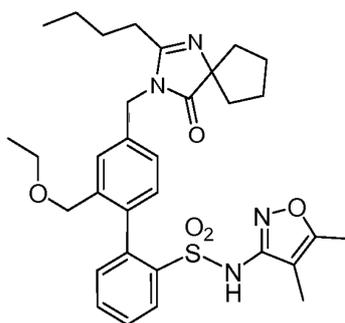
De manera específica, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis.

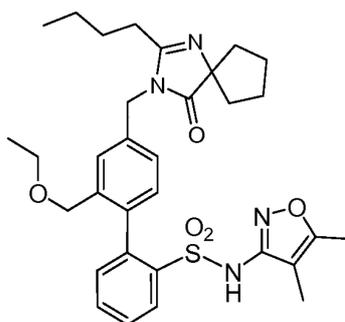
La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la glomeruloesclerosis.

- 5 Se describen métodos para administrar formas farmacéuticas, formulaciones farmacéuticas, y regímenes de tratamiento de un compuesto de bifenilsulfonamida de la fórmula I siguiente, enantiómeros (que incluyen atropisómeros), diastereómeros, sales y metabolitos de los mismos, métodos de fabricación de las formulaciones farmacéuticas, y métodos de uso de las formulaciones:



Fórmula I

- 10 Ciertas descripciones proporcionan un método para tratar un trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para ello. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es nefropatía diabética. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es hipertensión arterial crónica. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es hipertensión arterial persistente. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es hipertensión.

- 15 En ciertas descripciones, el método comprende administrar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de alrededor de 50 mg/día a alrededor de 1000 mg/día. En ciertas descripciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada al sujeto humano puede ser de alrededor de 200 mg/día a alrededor de 800 mg/día, más preferiblemente alrededor de 400 mg/día, lo más preferiblemente alrededor de 800 mg/día. En ciertas descripciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada al sujeto humano puede ser de alrededor de 100 mg/día, alrededor de 200 mg/día, alrededor de 400 mg/día, o alrededor de 800 mg/día.

- 20 En ciertas realizaciones, la tensión arterial sistólica del sujeto humano disminuye por debajo de al menos 160 mmHg, por debajo de al menos 140 mmHg, por debajo de al menos 140 mmHg, por debajo de al menos 130 mmHg, o por debajo de al menos 120 mmHg. En ciertas realizaciones, la tensión arterial diastólica del sujeto humano disminuye por debajo de al menos 120 mmHg, por debajo de al menos 110 mmHg, por debajo de al menos 100 mmHg, o por debajo de al menos 90 mmHg. En ciertas realizaciones, la tensión arterial sistólica o diastólica del sujeto humano disminuye en al menos alrededor de 5 mmHg, al menos alrededor de 8 mmHg, alrededor de 10 mmHg, al menos alrededor de 12 mmHg, o alrededor de 14 mmHg en comparación con la tensión arterial sistólica o diastólica antes del tratamiento.

- 25 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con una frecuencia no mayor de cuatro veces, dos veces, o una vez al día. En ciertas realizaciones, el compuesto de

fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra cuatro veces, dos veces, o una vez al día.

5 En ciertas realizaciones, la tensión arterial sistólica de menos de 140 mmHg o la tensión arterial diastólica de menos de 90 mmHg se alcanza en 16 semanas, en 14 semanas, en 12 semanas, en 10 semanas, o en 8 semanas de administración del compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se puede usar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II en un sujeto que lo necesita. La cantidad del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de alrededor de 50 mg a alrededor de 1000 mg. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es hipertensión arterial crónica. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es hipertensión arterial persistente. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es nefropatía diabética. En ciertas descripciones, el trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II es hipertensión. La cantidad del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser de alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg. La cantidad del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser de alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 400 mg, o alrededor de 800 mg.

20 El uso de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento del trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II puede disminuir la tensión arterial sistólica del sujeto humano de forma que esté por debajo de al menos 160 mmHg, por debajo de al menos 150 mmHg, por debajo de al menos 140 mmHg, por debajo de al menos 130 mmHg, o por debajo de al menos 120 mmHg. El uso de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento del trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II puede disminuir la tensión arterial diastólica del sujeto humano de forma que esté por debajo de al menos 120 mmHg, por debajo de al menos 110 mmHg, por debajo de al menos 100 mmHg, o por debajo de al menos 90 mmHg. El uso de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento del trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II puede disminuir la tensión arterial sistólica o diastólica del sujeto humano en al menos alrededor de 5 mmHg, al menos alrededor de 8 mmHg, al menos alrededor de 10 mmHg, al menos alrededor de 12 mmHg, o al menos alrededor de 14 mmHg.

25 La composición farmacéutica del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con una frecuencia no mayor de cuatro veces, dos veces, o una vez al día. La composición farmacéutica del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar cuatro veces, dos veces, o una vez al día.

35 La tensión arterial sistólica de menos de 140 mmHg o la tensión arterial diastólica de menos de 90 mmHg se puede alcanzar en 16 semanas, en 14 semanas, en 12 semanas, en 10 semanas, o en 8 semanas de administración de la composición farmacéutica del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 El compuesto de fórmula I se puede proporcionar en formas farmacéuticas de disolución rápida. Las formulaciones pueden tener una o más de: friabilidad, compresión, disolución, uniformidad, disolubilidad, palatabilidad mejoradas, y similares. Además, las formulaciones pueden permitir al menos uno o más de: inicio rápido, niveles plasmáticos mayores y/o más rápidos, y similares.

45 Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente, en el que el compuesto de fórmula I constituye más de alrededor del 35% p/p de la composición y los excipientes constituyen de alrededor del 5% a alrededor del 65% p/p de la composición. Cada excipiente se puede seleccionar individualmente del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, poloxámero 188, glicolato sódico de almidón, y croscarmelosa sódica. El compuesto de fórmula I se puede proporcionar en una cantidad de alrededor del 40% a alrededor del 65% p/p de la composición, o alrededor del 50% a alrededor del 60% p/p de la composición. Un excipiente puede ser celulosa microcristalina. La celulosa microcristalina puede constituir de alrededor del 5% a alrededor del 65% p/p, de alrededor del 15% a alrededor del 50% p/p, de alrededor del 20% a alrededor del 40% p/p, de alrededor del 25% a alrededor del 35% p/p, o alrededor del 28% a alrededor del 30% p/p de la composición. La celulosa microcristalina puede ser celulosa microcristalina silicificada. Un excipiente puede ser poloxámero 188. El poloxámero 188 puede constituir de alrededor del 0,1% a alrededor del 10% p/p, o de alrededor del 1% a alrededor del 8% p/p de la composición. El poloxámero 188 puede constituir alrededor del 5% p/p de la composición.

55 La composición puede comprender además uno o más lubricantes, en la que el o los lubricantes constituyen hasta alrededor del 5% p/p de la composición. El o los lubricantes se pueden seleccionar cada uno individualmente del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, estearato magnésico, estearato cálcico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo, y polietilén glicol. Un lubricante puede ser estearato magnésico. El estearato magnésico puede constituir de alrededor del 0,1% a alrededor del 1,5% p/p de la

composición. El estearato magnésico puede constituir alrededor del 0,5% p/p o alrededor del 1,0% p/p de la composición. Un lubricante puede ser lauril sulfato sódico. El lauril sulfato sódico puede constituir de alrededor del 0,1% a alrededor del 5% p/p, o de alrededor del 0,3% a alrededor del 2% p/p de la composición. El lauril sulfato sódico puede constituir alrededor del 1,0% p/p de la composición. La composición puede comprender además un deslizante. El deslizante puede ser dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio coloidal puede constituir alrededor del 0,01% a alrededor del 1,5% p/p de la composición. El dióxido de silicio coloidal puede constituir alrededor del 0,1% p/p de la composición. El compuesto de fórmula I puede estar en una cantidad de alrededor de 100 mg, o alrededor de 200 mg, o alrededor de 400 mg, o alrededor de 800 mg.

Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente. El excipiente se puede seleccionar del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, hidroxipropil celulosa, y poloxámero 188. Un excipiente puede ser celulosa microcristalina, que constituye de alrededor del 20% a alrededor del 50% p/p, o de alrededor del 20% a alrededor del 40% p/p, o de alrededor del 28% a alrededor del 30% p/p de la composición. La composición puede comprender además un deslizante. La composición puede comprender además uno o más lubricantes. La composición puede comprender además uno o más tensioactivos.

El compuesto de fórmula I puede estar en una cantidad de alrededor de 100 mg, o alrededor de 200 mg, o alrededor de 400 mg, o alrededor de 800 mg.

La composición puede tener un peso total de alrededor de 50 mg a alrededor de 1500 mg. La composición puede tener un peso total de alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 175 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 800 mg, alrededor de 900 mg, alrededor de 1000 mg, alrededor de 1100 mg, alrededor de 1200 mg, alrededor de 1300 mg, alrededor de 1400 mg, o alrededor de 1500 mg.

La composición puede estar en forma de un comprimido, un comprimido revestido de película, una cápsula, una cápsula de gelatina, un comprimido oblongo, una miniesfera, o una microesfera. La composición puede estar en forma de un comprimido revestido de película.

Un comprimido puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los comprimidos tienen una dureza de al menos alrededor de 4 Kp. El comprimido puede tener una dureza de al menos alrededor de 6 Kp, o al menos alrededor de 8 Kp, o al menos alrededor de 10 Kp, o al menos alrededor de 12 Kp, o al menos alrededor de 14 Kp. El comprimido puede tener una dureza de alrededor de 4 Kp, alrededor de 6 Kp, alrededor de 8 Kp, alrededor de 10 Kp, alrededor de 12 Kp, alrededor de 14 Kp, o alrededor de 16 Kp.

Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición tiene una liberación de al menos un 85 por ciento del compuesto de fórmula I, o la sal del compuesto de fórmula I, en 45 minutos con el uso del aparato de disolución I de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) a 50 rpm o 60 rpm en HCl 0,1 N. La composición puede tener al menos una velocidad de liberación del 85 por ciento a los 30 minutos, o a los 20 minutos, o a los 15 minutos. La composición puede tener al menos una velocidad de liberación del 90 por ciento a los 30 minutos. La composición puede tener al menos una velocidad de liberación del 95 por ciento a los 30 minutos.

Ciertas descripciones proporcionan un método para tratar la hipertensión arterial crónica o persistente, que comprende identificar a un individuo que necesita tal tratamiento, y administrar las composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula I.

Ciertas realizaciones proporcionan un método de producción de una composición farmacéutica que comprende mezclar de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I y uno o más excipientes, en el que el o los excipientes comprenden de alrededor del 5% a alrededor del 65% p/p de la composición. En ciertas descripciones, un excipiente es celulosa microcristalina. En ciertas descripciones, la celulosa microcristalina constituye de alrededor del 20% a alrededor del 50% p/p, o de alrededor del 28% a alrededor del 30% p/p de la composición. En ciertas descripciones, el método comprende además añadir de alrededor del 0,5% a alrededor del 1,0% p/p de estearato magnésico. En ciertas descripciones, el método comprende además añadir alrededor del 5% p/p de poloxámero 188. En ciertas descripciones, el método comprende además añadir alrededor del 1,0% p/p de lauril sulfato sódico. En ciertas descripciones, el método comprende además añadir alrededor del 0,1% p/p de dióxido de silicio coloidal. En ciertas descripciones, el compuesto de fórmula I se proporciona en una cantidad de alrededor de 100 mg, o alrededor de 200 mg, o alrededor de 400 mg, o alrededor de 800 mg.

Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina que constituye alrededor del 29% p/p de la composición, croscarmelosa sódica que constituye alrededor del 5% p/p de la composición,

hidroxipropilcelulosa que constituye alrededor del 3% p/p de la composición, poloxámero 188 que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, dióxido de silicio coloidal que constituye alrededor del 0,1% p/p de la composición, y estearato magnésico que constituye alrededor del 0,5% p/p de la composición.

5 Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina que constituye alrededor del 22% p/p de la composición, lactosa monohidrato que constituye alrededor del 11% p/p de la composición, lauril sulfato sódico que constituye alrededor del 1% p/p de la composición, croscarmelosa sódica que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, hidroxipropilcelulosa que constituye alrededor del 3,0% p/p de la composición, dióxido de silicio coloidal que constituye alrededor del 0,1% p/p de la composición, y estearato magnésico que constituye alrededor del 1% p/p de la composición.

10 Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina que constituye alrededor del 29% p/p de la composición, croscarmelosa sódica que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, hidroxipropilcelulosa que constituye alrededor del 3% p/p de la composición, poloxámero 188 que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, dióxido de silicio coloidal que constituye alrededor del 0,1% p/p de la composición, y estearato magnésico que constituye alrededor del 1% p/p de la composición.

15 Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina que constituye alrededor del 33% p/p de la composición, lauril sulfato sódico que constituye alrededor del 1% p/p de la composición, croscarmelosa sódica que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, hidroxipropilcelulosa que constituye alrededor del 3% p/p de la composición, dióxido de silicio coloidal que constituye alrededor del 0,1% p/p de la composición, y estearato magnésico que constituye alrededor del 1% p/p de la composición.

20 Una composición farmacéutica puede comprender de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina que constituye alrededor del 29% p/p de la composición, hidroxipropilcelulosa que constituye alrededor del 3% p/p de la composición, poloxámero 188 que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, glicolato sódico de almidón que constituye alrededor del 5% p/p de la composición, dióxido de silicio coloidal que constituye alrededor del 0,1% p/p de la composición, y estearato magnésico que constituye alrededor del 1% p/p de la composición.

Descripción detallada de la realización preferida

30 Lo siguiente son definiciones de los términos usados en esta memoria descriptiva. La definición inicial proporcionada para un grupo o término de la presente memoria se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente memoria descriptiva, individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique de otra manera.

35 El compuesto de fórmula I puede formar sales. Se entiende que la referencia a un compuesto de fórmula I en la presente memoria incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique de otra manera. El término "sal(es)", como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases orgánicas y/o inorgánicas. Además, cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto básico y un resto ácido, se pueden formar iones dipolares ("sales internas"), y se incluyen dentro del término "sal(es)", tal como se usa en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, atóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, p.ej., en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales del compuesto de fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita, o en un medio acuoso seguido de liofilización.

40 El compuesto de fórmula I que contiene un resto básico puede formar sales con una diversidad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen los acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidrocioruros (formados con ácido clorhídrico), hidrobromuros (formados con bromuro de hidrógeno), hidroyoduros, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente memoria), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos, y similares.

55 El compuesto de fórmula I que contiene un resto ácido puede formar sales con una diversidad de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen las sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas (formadas con

5 N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden hacer cuaternarios con agentes tales como haluros de alquilo inferior (p.ej., cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (p.ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (p.ej., cloruros, bromuros, y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (p.ej., bromuro de bencilo y fenetilo), y otros.

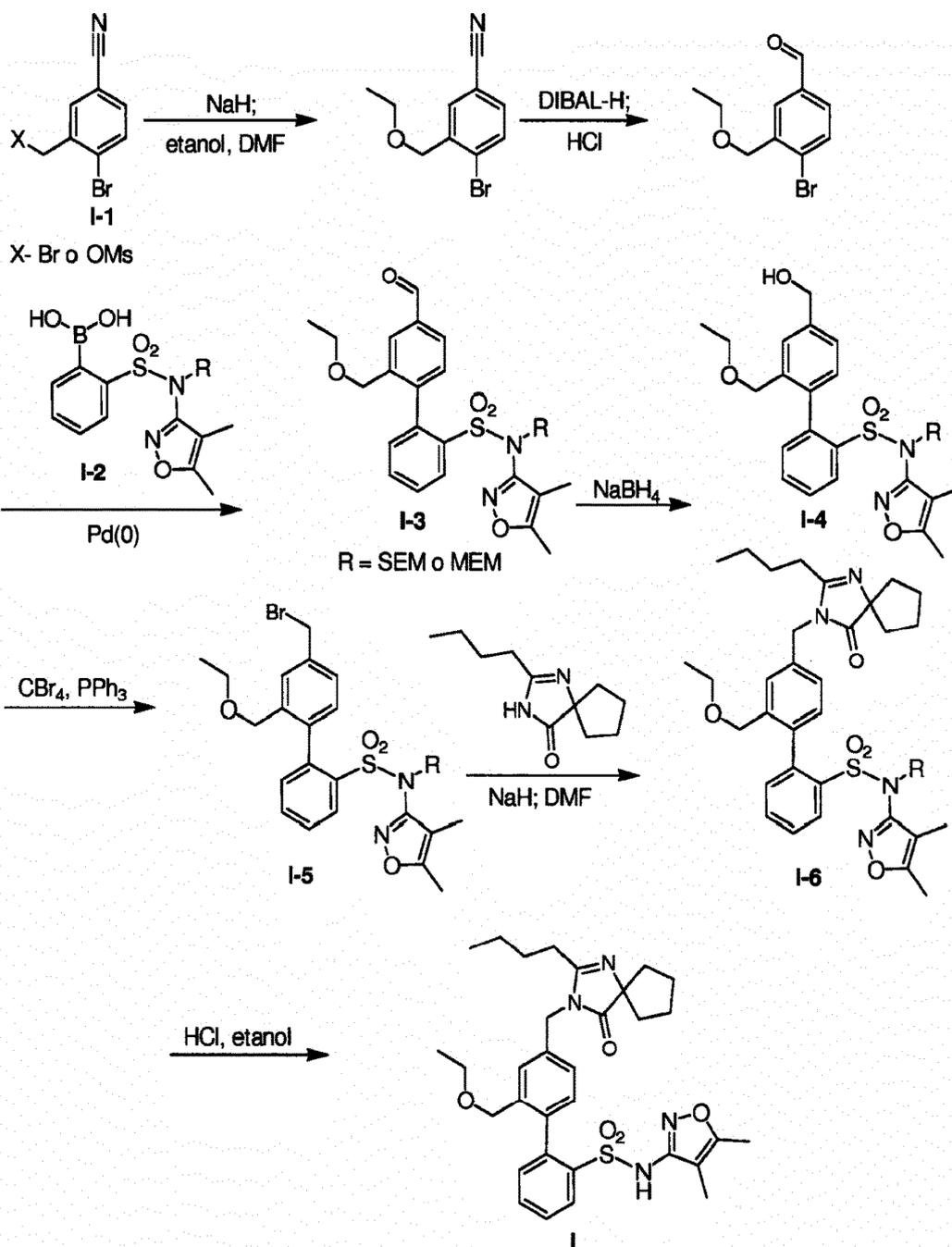
10 También se contemplan los profármacos y solvatos del compuesto de fórmula I. El término "profármaco" indica un compuesto que, tras la administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula I, o una sal y/o solvato del mismo. Los solvatos del compuesto de fórmula I son preferiblemente hidratos. También se contempla cualquier tautómero.

15 Se contemplan todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula I, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los sustituyentes R, que incluyen las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos, p.ej., atropisómeros) y las formas diastereoméricas. Los estereoisómeros individuales del compuesto de fórmula I pueden estar sustancialmente exentos, por ejemplo, de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los otros estereoisómeros, o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales del compuesto de fórmula I pueden tener la configuración S o R.

Métodos de Preparación

20 El compuesto de fórmula I se puede preparar mediante métodos tales como los ilustrados en los siguientes Esquemas I a II. Alguien de experiencia habitual en la técnica puede seleccionar los disolventes, temperaturas, presiones, y otras condiciones de reacción.

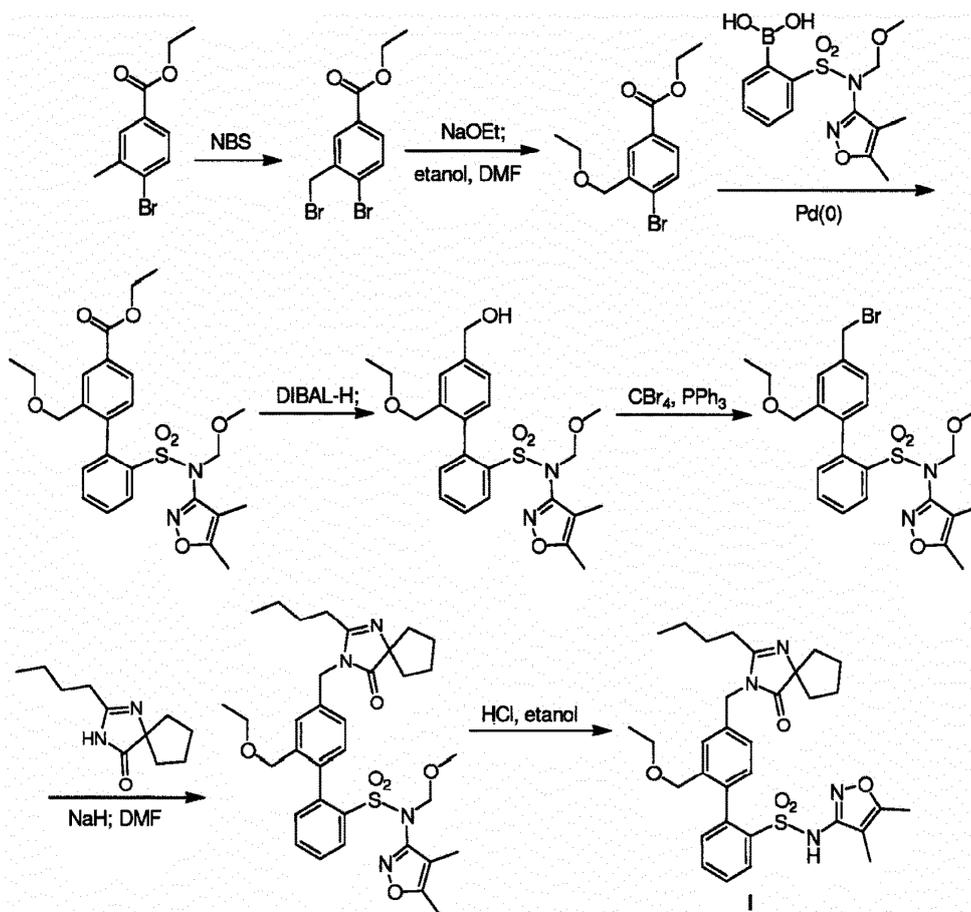
Esquema I



- En una descripción, el compuesto de fórmula I se puede sintetizar mediante el método descrito en el Esquema I. El 4-bromobenzonitrilo sustituido de fórmula I-1 (X es bromo o mesilato) se puede tratar con etóxido sódico en DMF, por ejemplo se puede tratar alcohol etílico en DMF con hidruro sódico, para proporcionar 4-bromo-3-(etoximetil)benzonitrilo. El 4-bromo-3-(etoximetil)benzonitrilo se puede convertir en 4-bromo-3-(etoximetil)benzaldehído mediante reducción del nitrilo hasta un aldehído. Por ejemplo, se puede tratar 4-bromo-3-(etoximetil)benzonitrilo con DIBAL-H seguido de metanol y ácido clorhídrico para proporcionar 4-bromo-3-(etoximetil)benzaldehído. El 4-bromo-3-(etoximetil)benzaldehído se puede acoplar después con un compuesto de fórmula I-2 en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0), en las condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula I-3 (R es SEM o MEM). El aldehído del compuesto de fórmula I-3 se puede reducir hasta un alcohol, por lo que se proporciona un compuesto de fórmula I-4. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I-3 se puede tratar con borohidruro sódico en alcohol etílico o alcohol metílico para proporcionar el compuesto de fórmula I-4 (R es SEM o MEM). El alcohol bencílico de fórmula I-4 se puede

convertir después en bromuro de bencilo, por lo que se proporciona un compuesto de fórmula I-5 (R es SEM o MEM). Por ejemplo, el alcohol bencílico de fórmula I-4 en DMF en presencia de tetrabromuro de carbono se puede tratar con trifenil fosfina para proporcionar el bromuro de bencilo de fórmula I-5. El bromuro de bencilo de fórmula I-5 se puede tratar con hidrocloreto de 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona para proporcionar el compuesto de fórmula I-6 (R es SEM o MEM). Por ejemplo, el hidrocloreto de 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona se puede tratar con hidruro sódico en DMF seguido de la adición del bromuro de bencilo de fórmula I-5 para proporcionar el compuesto de fórmula I-6. El compuesto de fórmula I-6 se puede desproteger en condiciones ácidas, por ejemplo se puede tratar el compuesto de fórmula I-6 en alcohol etílico con ácido clorhídrico 6 N, por lo que se proporciona el compuesto de fórmula I, 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

Esquema II



En otra descripción, el compuesto de fórmula I se puede sintetizar mediante el método descrito en el Esquema II. Se puede tratar 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo (110 g, 450 mmol) con NBS para proporcionar 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo. El 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo se puede tratar con etóxido sódico en alcohol etílico, por ejemplo una disolución del 21% de etóxido sódico en etanol, para proporcionar 4-bromo-3-(etoximetil)benzoato de etilo. El 4-bromo-3-(etoximetil)benzoato de etilo se puede acoplar después con ácido 2-[[N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-N-(metoximetil)amino]sulfonyl]-fenilborónico en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0), en las condiciones adecuadas para proporcionar N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. La N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida se puede reducir hasta un alcohol, por lo que se proporciona N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. Por ejemplo, la N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida en THF se puede tratar con una disolución de DIBAL-H en tolueno para proporcionar N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. La N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida se puede convertir después en 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. Por ejemplo, la N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida en DMF en presencia de tetrabromuro de carbono se puede tratar con trifenil fosfina para proporcionar 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. La 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida se puede tratar con hidrocloreto de 2-N-butil-1,3-

diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona para proporcionar 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. Por ejemplo, se puede tratar hidrocloreuro de 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona con hidruro sódico en DMF seguido de la adición de 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida para proporcionar 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. La 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida se puede desproteger en condiciones ácidas, por lo que se proporciona el compuesto de fórmula I, 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida. Por ejemplo, se puede tratar 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida en alcohol etílico con ácido clorhídrico 6 N para proporcionar el compuesto de fórmula I, 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida.

El compuesto de fórmula I y las sales del mismo son antagonistas de los receptores de endotelina (en especial, ET-1) y de angiotensina II (en especial, el subtipo AT₁) ("antagonistas dobles de receptores de angiotensina y endotelina"), y son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a niveles incrementados de ET y/o niveles incrementados de angiotensina II, y de todos los trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II. Así, son útiles como agentes antihipertensivos. Mediante la administración de una composición que tiene el compuesto de fórmula I, se reduce la tensión arterial de un hospedador mamífero hipertenso (p.ej., ser humano). También son útiles en la hipertensión portal crónica o persistente, hipertensión arterial crónica o persistente secundaria al tratamiento con eritropoyetina, hipertensión arterial crónica o persistente con renina baja, e hipertensión arterial crónica o persistente.

El compuesto de fórmula I también es útil en el tratamiento de los trastornos relacionados con la función de las células renales, glomerulares y mesangiales, que incluyen la insuficiencia renal aguda (tal como isquémica, nefrotóxica, o glomerulonefritis) y crónica (tal como diabética, hipertensiva o mediada por el sistema inmunitario), nefropatía diabética, lesión glomerular, daño renal secundario a la vejez o relacionado con la diálisis, nefroesclerosis (especialmente nefroesclerosis hipertensiva), nefrotoxicidad (que incluye la nefrotoxicidad relacionada con las técnicas de formación de imágenes y agentes de contraste y con ciclosporina), isquemia renal, reflujo vesicoureteral primario, glomeruloesclerosis y similares. El compuesto de fórmula I también es útil en el tratamiento de los trastornos relacionados con la función paracrina y endocrina. El compuesto de fórmula I también es útil en el tratamiento de la nefropatía diabética, la nefropatía inducida por IGA, y la nefropatía inducida por hipertensión. La expresión "nefropatía diabética", tal como se usa en la presente memoria, se entenderá que incluye las etapas incipientes y manifiestas de la nefropatía diabética, diagnosticada o no, pero más en general la diagnosticada por parte de un médico.

El compuesto de fórmula I también es útil en el tratamiento de la endotoxemia o choque por endotoxinas, así como en el choque hemorrágico. El compuesto de fórmula I también es útil en la mitigación del dolor asociado al cáncer, tal como el dolor asociado al cáncer de próstata, y el dolor de huesos asociado al cáncer de huesos. El compuesto de fórmula I es útil además en la prevención y/o la reducción de la lesión de órganos asociada a los efectos proliferativos celulares de la endotelina.

El compuesto de fórmula I también es útil en la enfermedad hipóxica e isquémica, y como agente anti-isquémico para el tratamiento, por ejemplo, de la isquemia cardiaca, renal y cerebral, y la reperfusión (tal como la que se da tras cirugía con circulación extracorpórea), vasoespasmo coronario y cerebral, y similares.

Además, el compuesto de fórmula I también es útil como agente antiarrítmico; agente antianginoso; agente antifibrilador; agente antiasmático; agente antiateroesclerótico y antiarterioesclerótico (lo que incluye agente antiarterioesclerótico en trasplantes); aditivo para soluciones cardioplégicas para circulación extracorpórea; agente auxiliar para la terapia trombolítica; y agente antidiarreico. El compuesto de fórmula I puede ser útil en la terapia del infarto de miocardio; la terapia para la enfermedad vascular periférica (p.ej., enfermedad de Raynaud, claudicación intermitente y enfermedad de Takayasu); el tratamiento de la hipertrofia cardiaca (p.ej., cardiomiopatía hipertrófica); el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria (p.ej., plexogénica, embólica) en adultos y en el recién nacido, y la hipertensión pulmonar secundaria a insuficiencia cardiaca, lesión por radioterapia y quimioterapia, u otro traumatismo; el tratamiento de los trastornos vasculares del sistema nervioso central, tales como ictus, migraña y hemorragia subaracnoidea; el tratamiento de los trastornos conductuales del sistema nervioso central; el tratamiento de enfermedades gastrointestinales tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lesión de la mucosa gástrica, úlcera, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad isquémica intestinal; el tratamiento de enfermedades relacionadas con la vesícula biliar o las vías biliares, tal como colangitis; el tratamiento de la pancreatitis; la regulación del crecimiento celular; el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna; la reestenosis tras angioplastia o tras cualquier procedimiento que incluya un trasplante y colocación de mallas intravasculares; la terapia de la insuficiencia cardiaca congestiva, que incluye la inhibición de la fibrosis; la inhibición de la dilatación, remodelación y disfunción ventricular izquierda; y el tratamiento de la hepatotoxicidad y de la muerte súbita. El compuesto de fórmula I es útil en el tratamiento de la anemia de células falciformes, lo que incluye el inicio y/o la evolución de las crisis dolorosas de esta enfermedad; el tratamiento de las consecuencias perjudiciales de tumores productores de ET tales como la hipertensión arterial crónica o persistente resultante de un hemangiopericitoma; el tratamiento de la enfermedad y lesión hepática temprana y avanzada, lo que incluye las complicaciones concomitantes (p.ej.,

hepatotoxicidad, fibrosis y cirrosis); el tratamiento de enfermedades espásticas del tracto urinario y/o la vejiga; el tratamiento del síndrome hepatorenal; el tratamiento de enfermedades inmunológicas que implican vasculitis, tales como lupus, esclerosis sistémica, crioglobulinemia mixta; y el tratamiento de la fibrosis asociada a la disfunción renal y hepatotoxicidad. El compuesto de fórmula I es útil en la terapia de trastornos metabólicos y neurológicos; cáncer; diabetes mellitus insulino dependiente y no insulino dependiente; neuropatía; retinopatía; epilepsia; ictus hemorrágico e isquémico; remodelación ósea; psoriasis; y enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, sarcoidosis y dermatitis eczematosa (todos los tipos de dermatitis).

El compuesto de fórmula I además es útil en el tratamiento de trastornos que implican broncoconstricción y trastornos de inflamación pulmonar crónica o aguda, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

El compuesto de fórmula I también es útil en el tratamiento de la disfunción sexual en hombres (disfunción eréctil, por ejemplo, debida a diabetes mellitus, lesión de la médula espinal, prostatectomía radical, etiología psicógena o cualquier otra causa) y en mujeres mejorando el flujo sanguíneo en los genitales, especialmente, el cuerpo cavernoso.

El compuesto de fórmula I también es útil en el tratamiento de la demencia, que incluye la demencia de Alzheimer, demencia senil y demencia vascular. Además, el compuesto de fórmula I es útil además en la reducción de la morbilidad general y/o la mortalidad como resultado de las utilidades anteriores. Por lo tanto, se describen métodos para el tratamiento de todos los trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II, que comprenden la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita el compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz. Se pueden emplear otros agentes terapéuticos tales como los descritos más adelante con el compuesto de fórmula I en los métodos descritos. En los métodos, se puede(n) administrar tal(es) otro(s) agente(s) terapéutico(s) antes, de manera simultánea o después de la administración del compuesto de fórmula I de la presente descripción.

Composiciones Farmacéuticas

Una composición farmacéutica puede comprender agentes tensioactivos, vehículos, diluyentes, excipientes, agentes suavizantes, agentes de suspensión, sustancias formadoras de películas, y asistentes de revestimiento fisiológicamente aceptables, o una combinación de los mismos; y un compuesto descrito en la presente memoria. Los vehículos o diluyentes aceptables para el uso terapéutico se conocen bien en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Se pueden proporcionar conservantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, perfumes, agentes aromatizantes, y similares en la composición farmacéutica. Por ejemplo, se puede añadir benzoato sódico, ácido ascórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico como conservantes. Además, se pueden usar antioxidantes y agentes de suspensión. Se pueden usar alcoholes, ésteres, alcoholes alifáticos sulfatados y similares como agentes tensioactivos; se puede usar sacarosa, glucosa, lactosa, almidón, celulosa cristalizada, manitol, silicato anhidro ligero, aluminato magnésico, metasilicato aluminato de magnesio, silicato de aluminio sintético, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, fosfato dicálcico, carboximetil celulosa cálcica, y similares como excipientes; se puede usar estearato magnésico, talco, aceite hidrogenado y similares como agentes suavizantes; se puede usar aceite de coco, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, soja como agentes de suspensión o lubricantes; se puede usar acetato ftalato de celulosa como derivado de un carbohidrato tal como celulosa o azúcar, o copolímero de acetato-metacrilato de metilo como derivado de polivinilo como agentes de suspensión; y se pueden usar plastificantes tales como ésteres de ftalato y similares como agentes de suspensión.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente memoria con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples métodos para administrar un compuesto en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, la administración oral, mediante inyección, aerosol, parenteral, y tópica. Las composiciones farmacéuticas se pueden obtener también haciendo reaccionar los compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

El término "vehículo" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en las células o tejidos. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un vehículo utilizado habitualmente, ya que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un organismo.

El término "diluyente" define los compuestos químicos diluidos en agua que disolverán el compuesto de interés, así como estabilizarán la forma biológicamente activa del compuesto. Las sales disueltas en disoluciones tamponadas se utilizan como diluyentes en la técnica. Una disolución tamponada usada habitualmente es la solución salina tamponada con fosfato, ya que imita las condiciones salinas de la sangre humana. Debido a que las sales tamponadoras pueden controlar el pH de una disolución a concentraciones bajas, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

La expresión "fisiológicamente aceptable" define un vehículo o diluyente que no invalida la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar a un paciente humano por sí mismas, o en composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación, o con vehículos o excipiente(s) adecuados. Las técnicas para la formulación y administración del compuesto de fórmula I se pueden hallar en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª edición, 1990.

Se puede proporcionar una dosis baja del compuesto de fórmula I en formas farmacéuticas de comprimidos, comprimidos revestidos de película, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas de gelatina, miniesferas, microesferas, o grageas. Preferiblemente, las formulaciones descritas en la presente memoria pueden proporcionar cualidades favorables de procesamiento de fármacos, que incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, velocidades rápidas de prensado de comprimidos, fuerza de compresión reducida, fuerzas de expulsión reducidas, uniformidad de la mezcla, uniformidad del contenido, dispersión uniforme del color, tiempo de disgregación acelerado, disolución rápida, friabilidad baja (preferible para el procesamiento posterior tal como el envasado, envío, recogida y embalaje, etc.) y características físicas de la forma farmacéutica (p.ej., peso, dureza, grosor, friabilidad) con poca variación.

La formulación puede producir una forma farmacéutica de disolución rápida, para la que al menos un 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 45 minutos, mediante el uso del aparato de disolución de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) mediante la utilización de HCl 0,1 N a 37 °C con una velocidad de paleta de 50 rpm. La formulación puede producir una forma farmacéutica de disolución rápida, para la que al menos un 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 45 minutos, mediante el uso del aparato de disolución de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) mediante la utilización de HCl 0,1 N a 37 °C con una velocidad de paleta de 60 rpm. La formulación puede producir una forma farmacéutica de disolución rápida, para la que al menos un 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 30 minutos, mediante el uso del aparato de disolución de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) mediante la utilización de HCl 0,1 N a 37 °C con una velocidad de paleta de 50 rpm. La formulación puede producir una forma farmacéutica de disolución rápida, para la que al menos un 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 30 minutos, mediante el uso del aparato de disolución de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) mediante la utilización de HCl 0,1 N a 37 °C con una velocidad de paleta de 50 rpm. La formulación puede producir una forma farmacéutica de disolución rápida, para la que al menos un 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 20 minutos, mediante el uso del aparato de disolución de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) mediante la utilización de HCl 0,1 N a 37 °C con una velocidad de paleta de 50 rpm. La formulación puede producir una forma farmacéutica de disolución rápida, para la que al menos un 85% de la cantidad etiquetada de la sustancia farmacológica se disuelve en 20 minutos, mediante el uso del aparato de disolución de tipo II de la Farmacopea de EE.UU. (USP) mediante la utilización de HCl 0,1 N a 37 °C con una velocidad de paleta de 50 rpm.

Las formulaciones pueden requerir fuerzas mínimas de compresión de comprimidos para conseguir una dureza de alrededor de 2 kp a alrededor de 25 kp. La formulación puede requerir fuerzas de compresión para conseguir una dureza, por ejemplo, de al menos alrededor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 kp. Tales fuerzas mínimas de compresión pueden posibilitar que los comprimidos permanezcan relativamente porosos y se disgreguen rápidamente con un desgaste mínimo de las herramientas de compresión y de la prensa de comprimidos.

Las formulaciones pueden producir comprimidos, que incluyen comprimidos revestidos de película, que tienen un valor de friabilidad del 1% o menos. Así, el valor de friabilidad puede ser de alrededor del 0,9%, 0,8%, 0,75%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,25%, 0,2%, 0,15%, 0,1%, 0,08%, 0,06%, 0,04%, 0,02% o menos.

El compuesto de fórmula I se puede formular fácilmente, por ejemplo, combinando la sustancia farmacológica con cualquier excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) adecuado(s), por ejemplo, pero sin limitación, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, rellenos, vehículos, revestimientos, deslizantes, aromatizantes, aditivos colorantes, y similares, como se expone más adelante. Tales composiciones se pueden preparar para el almacenamiento y procesamiento posteriores.

Excipientes

Los excipientes aceptables para el uso terapéutico son muy conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey y Siân C Owen, eds. 2005), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005). El término "vehículo" o "excipiente" puede significar en la presente memoria cualquier sustancia, no por sí misma un agente terapéutico, usada como vehículo y/o diluyente y/o adyuvante para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o de almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula, comprimido, comprimido revestido de película, comprimido oblongo, cápsula de gelatina, píldora, miniesfera, microesfera, y similares, adecuado para la administración oral. Los excipientes pueden incluir, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, agentes humectantes, polímeros, lubricantes, deslizantes, revestimientos, edulcorantes, agentes solubilizantes añadidos para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromatizantes, colorantes, perfumes, y sustancias

añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

Los excipientes aceptables incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, polvo de almidón, almidón de maíz o derivados del mismo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquil ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato magnésico, óxido magnésico, sales de sodio y calcio de ácido fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábica, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, y/o poli(alcohol vinílico), solución salina, dextrosa, manitol, lactosa monohidrato, lecitina, albúmina, glutamato sódico, hidrocloreuro de cisteína, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, hidroxipropil celulosa, poloxámero (p.ej., poloxámeros 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 407, y benzoato de poloxámero 105, dibenzoato de poloxámero 182 407, y similares), lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y similares. Los ejemplos de excipientes adecuados para los comprimidos y las cápsulas incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, almidón sódico, hidroxipropil celulosa, poloxámero 188, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato magnésico. Los ejemplos de excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blandas incluyen aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos. Los excipientes adecuados para la preparación de las soluciones y los jarabes incluyen, sin limitación, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. El compuesto también se puede producir en forma microencapsulada. Si se desea, se pueden utilizar preparaciones potenciadoras de la absorción (por ejemplo, liposomas).

Las composiciones y formulaciones pueden incluir cualquier otro agente que proporcione una mejor transferencia, administración, tolerancia, y similares. Estas composiciones y formulaciones pueden incluir, por ejemplo, polvos, pastas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como Lipofectin™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones aceite en agua y agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilen glicoles de diversos pesos moleculares), geles semi-sólidos, y mezclas semi-sólidas que contienen carbowax.

Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias de acuerdo con la descripción de la presente memoria, con tal de que el ingrediente activo de la formulación no sea inactivado por la formulación, y que la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véase también Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol. Pharmacol. 32(2):210-8 (2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts". J. Pharm. Sci. 89(8):967-78 (2000), y las citas de ese documento para una información adicional relacionada con las formulaciones, excipientes y vehículos muy conocidos para los químicos farmacéuticos.

Uno o más, o cualquier combinación, de los excipientes enumerados se puede incluir o excluir de manera específica de las formulaciones y/o métodos descritos en la presente memoria.

Como apreciarán los expertos en la técnica, las cantidades de excipientes estarán determinadas por las dosis de fármaco y el tamaño de la forma farmacéutica. El tamaño de la forma farmacéutica puede ser de alrededor de 175 mg. El tamaño de la forma farmacéutica puede ser de alrededor de 350 mg. El tamaño de la forma farmacéutica puede ser de alrededor de 700 mg. Este peso de la forma farmacéutica es arbitrario, y un experto en la técnica sabrá que se puede hacer un intervalo de pesos. El intervalo preferido de la forma farmacéutica es de alrededor de 50 mg a alrededor de 1500 mg, más en general de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg, más en general de alrededor de 175 mg a alrededor de 700 mg, y el peso preferido de la forma típica es de alrededor de 175 mg, alrededor de 350 mg, o alrededor de 700 mg.

Lubricantes

Se pueden emplear lubricantes en la fabricación de ciertas formas farmacéuticas. Por ejemplo, a menudo se empleará un lubricante al producir comprimidos. Se puede añadir un lubricante justo antes de la etapa de compresión, y se puede mezclar con la formulación durante un periodo mínimo de tiempo para obtener una buena dispersión. Se pueden usar uno o más lubricantes. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de zinc, ácido esteárico, talco, behenato de glicerilo, polietilen glicol, polímeros de poli(óxido de etileno) (por ejemplo, disponibles con las marcas comerciales registradas Carbowax® para polietilen glicol y Polyox® para poli(óxido de etileno) de Dow Chemical Company, Midland, Mich.), lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico, oleato sódico, estearil fumarato sódico, DL-leucina, sílice coloidal, y otros como se conoce en la técnica. Los lubricantes típicos son estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de zinc y mezclas de estearato magnésico con lauril sulfato sódico. Los lubricantes pueden comprender de alrededor del 0,25% a alrededor del 50% del peso del comprimido, en general de alrededor del 1% a alrededor del 40%, más en general de alrededor del 5% a alrededor del 30%, más en general del 20% al 30%. Se puede añadir estearato magnésico como lubricante, por ejemplo, para mejorar el flujo del polvo, prevenir que la mezcla se adhiera al equipo de compresión y a las superficies de los punzones y proporcionar lubricación para permitir que los comprimidos se expulsen limpiamente de las matrices de comprimidos. Se puede añadir estearato magnésico en general a las formulaciones farmacéuticas a concentraciones que oscilan de alrededor del 0,1% a alrededor del 5,0% p/p, o de alrededor del 0,25% a alrededor del 4% p/p, o de alrededor del 0,5% a alrededor del 3% p/p, o de alrededor del 0,75% a alrededor del 2% p/p, o de alrededor del 0,8% a alrededor del 1,5% p/p, o de alrededor del 0,85% a alrededor del 1,25% p/p, o de alrededor del 0,9% a alrededor del 1,20% p/p, o de alrededor del 0,85% a alrededor

del 1,15% p/p, o de alrededor del 0,90% a alrededor del 1,1% p/p, o de alrededor del 0,95% a alrededor del 1,05% p/p, o de alrededor del 0,95% a alrededor del 1% p/p. Los intervalos anteriores son ejemplos de intervalos típicos. Alguien de experiencia habitual en la técnica reconocería otros lubricantes y/o cantidades que se pueden usar en las formulaciones descritas en la presente memoria. Como reconocería alguien de experiencia habitual en la técnica, cuando se incorporan en las formulaciones descritas en la presente memoria, las cantidades de el/los relleno(s) principal(es) y/u otros excipientes se pueden reducir en consecuencia para acomodar la cantidad de el/los lubricante(s) añadido(s) para mantener inalterado el peso unitario total del comprimido.

Aditivos Colorantes

También se pueden incluir aditivos colorantes. Los colorantes se pueden usar en cantidades suficientes para distinguir las dosis de las formas farmacéuticas. Preferiblemente, se añaden aditivos colorantes aprobados para el uso en fármacos (21 CFR 74) a las formulaciones comerciales para diferenciar las dosis de los comprimidos. Se pueden usar otros colorantes farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

Aglutinantes

Se pueden usar aglutinantes, por ejemplo, para conferir calidades cohesivas a una formulación, y así asegurar que la forma farmacéutica resultante permanece intacta tras la compactación. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, gelatina, azúcares (que incluyen, por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa y maltodextrina), polietilén glicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, povidona, polímeros celulósicos (que incluyen, por ejemplo, hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), metil celulosa, hidroxietil celulosa, y similares), hidroxipropil celulosa (HPC), y similares. Las formulaciones descritas en la presente memoria pueden incluir al menos un aglutinante para aumentar la compresibilidad de el/los excipiente(s) principal(es). Por ejemplo, la formulación puede incluir al menos uno de los siguientes aglutinantes en los intervalos preferidos siguientes: de alrededor del 2% a alrededor del 6% p/p de hidroxipropil celulosa (Klucel), de alrededor del 2% a alrededor del 5% p/p de polivinilpirrolidona (PVP), de alrededor del 1% a alrededor del 5% p/p de metilcelulosa, de alrededor del 2% a alrededor del 5% de hidroxipropil metilcelulosa, de alrededor del 1% a alrededor del 5% p/p de etilcelulosa, de alrededor del 1% a alrededor del 5% p/p de carboxi metilcelulosa sódica, y similares. Los intervalos anteriores son intervalos preferidos ejemplares. Alguien de experiencia habitual en la técnica reconocería otros aglutinantes y/o cantidades que se pueden usar en las formulaciones descritas en la presente memoria. Como reconocería alguien de experiencia habitual en la técnica, cuando se incorporan en las formulaciones descritas en la presente memoria, las cantidades de el/los relleno(s) principal(es) y/u otros excipientes se pueden reducir en consecuencia para acomodar la cantidad del aglutinante añadido para mantener inalterado el peso unitario total del comprimido. El/los aglutinante(s) se pueden pulverizar desde una disolución, p.ej. mediante granulación húmeda, para incrementar la actividad de aglutinación.

Disgregantes

Se pueden usar disgregantes, por ejemplo, para facilitar la disgregación de los comprimidos tras la administración, y en general son almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, o polímeros reticulados. Los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL), glicolato sódico de almidón, ácido algínico, ácido metacrílico DYB, celulosa microcristalina, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón, almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, y similares. Si se desea, la formulación farmacéutica puede contener además cantidades menores de sustancias auxiliares atóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina-acetato sódico, trietanolamina-oleato, lauril sulfato sódico, dioctil sulfosuccinato sódico, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitán, etc., y similares.

Los intervalos anteriores son ejemplos de intervalos preferidos. Alguien de experiencia habitual en la técnica reconocería otros disgregantes y/o cantidades de disgregantes que se pueden usar en las formulaciones descritas en la presente memoria. Como reconocería alguien de experiencia habitual en la técnica, cuando se incorporan en las formulaciones descritas en la presente memoria, las cantidades de el/los relleno(s) principal(es) y/u otros excipientes se pueden reducir en consecuencia para acomodar la cantidad del disgregante añadido para mantener inalterado el peso unitario total del comprimido.

Revestimientos

Las formulaciones pueden incluir un revestimiento, por ejemplo, un revestimiento de película. Cuando implican revestimientos de película, las preparaciones de revestimiento pueden incluir, por ejemplo, un polímero formador de películas, un plastificante, o similares. Además, los revestimientos pueden incluir pigmentos y/o opacificantes. Los ejemplos no limitantes de polímeros formadores de películas incluyen hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, polivinil pirrolidina, y almidones. Los ejemplos no limitantes de plastificantes incluyen polietilén glicol, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, aceite de ricino, y monoglicérido acetilado. Además, los ejemplos no limitantes de pigmentos y opacificantes incluyen óxidos de hierro de diversos colores, tintes de laca de muchos colores, dióxido de titanio, y similares.

Diluyentes

Se pueden usar diluyentes, y se seleccionan en general de uno o más de los compuestos sacarosa, fructosa, glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, azúcar invertido, carbonato cálcico, lactosa, almidón, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, fosfato dicálcico, fosfato dicálcico anhidro, un poliol farmacéuticamente aceptable tal como xilitol, sorbitol, maltitol, manitol, isomaltitol y glicerol, povidex, almidón, o similares, o cualquier mezcla de los mismos.

5

Tensioactivos

Se pueden usar tensioactivos. El uso de tensioactivos como agentes humectantes en las formas farmacológicas orales se describe en la bibliografía, por ejemplo en H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, 2ª edición, Thieme 1989, página 260. Se sabe de otros artículos, tales como los publicados en Advanced Drug Delivery Reviews (1997), 23, páginas 163-183, que además es posible usar tensioactivos, entre otros, para mejorar la permeabilidad y la biodisponibilidad de los compuestos activos farmacéuticos. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, pero sin limitación, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos dipolares y una mezcla de los mismos. Preferiblemente, los tensioactivos se seleccionan del grupo que consiste en éster de ácidos grasos de poli(oxietileno) sorbitán, estearato de poli(oxietileno), poli(oxietileno) alquil éter, glicérido poliglicolado, poli(oxietileno)-aceite de ricino, éster de ácidos grasos de sorbitán, poloxámero, sal de ácidos grasos, sales biliares, sulfato de alquilo, lecitina, micelas mixtas de sales biliares y lecitina, éster de glucosa de vitamina E TPGS (succinato de D- α -tocoferil polietileno glicol 1000), lauril sulfato sódico, y similares, y una mezcla de los mismos.

10

15

Deslizantes

Se pueden usar deslizantes. Los ejemplos de deslizantes que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, dióxido de silicio coloidal, trisilicato magnésico, celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato cálcico, o similares, y mezclas de los mismos.

20

Los excipientes anteriores pueden estar presentes en una cantidad de hasta alrededor del 95% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 85% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 75% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 65% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 55% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 45% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 43% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 40% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 35% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 30% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 25% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 20% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 15% del peso total de la composición, o hasta alrededor del 10% del peso total de la composición, o menos.

25

Las vías adecuadas de administración pueden incluir, por ejemplo, la administración oral, rectal, transmucosa, tópica, o intestinal; la administración parenteral, que incluye la inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como la inyección intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular. El compuesto de fórmula I se puede administrar además en formas farmacéuticas de liberación sostenida o controlada, que incluyen las inyecciones de liberación lenta, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (que incluyen el electrotransporte), y similares, para la administración prolongada y/o controlada en el tiempo, pulsátil a una velocidad predeterminada.

30

35

Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera que se conozca por sí misma, p.ej., por medio de procesos de mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

40

Las composiciones farmacéuticas para el uso como se describe en la presente memoria se pueden formular así de manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos hasta preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de los métodos, vehículos, y excipientes muy conocidos como sea adecuado y se entienda en la técnica; p.ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences, anteriormente mencionado.

45

Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquidos antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato sódico, hidrocloreuro de cisteína, y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares atóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponadores del pH, y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero sin limitación, disolución de Hank, disolución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Si se desea, se pueden utilizar preparaciones potenciadoras de la absorción (por ejemplo, liposomas).

50

Para la administración transmucosa, se pueden usar agentes penetrantes adecuados para la barrera a penetrar en la formulación.

55

Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral, p.ej., mediante inyección rápida o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble. Además, las

suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar en forma de suspensiones oleosas adecuadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, u otros aceites orgánicos tales como aceites de soja, pomelo o almendra, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril apirógena, antes del uso.

Para la administración oral, el compuesto de fórmula I se puede formular fácilmente combinando el compuesto activo con vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Tales vehículos posibilitan que el compuesto de fórmula I se formule en forma de comprimidos, comprimidos revestidos de película, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, cápsulas de gelatina, miniesferas, microesferas, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, tras la adición de agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de grageas o comprimidos. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato sódico. Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este fin se pueden usar disoluciones concentradas de azúcares, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo. Para este fin se pueden usar disoluciones concentradas de azúcares, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosis adecuadas para tal administración. Se describen formulaciones del compuesto de fórmula I con un perfil aceptable de disolución de liberación inmediata y un método de fabricación sólido y ampliable.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar de manera oral incluyen las cápsulas duras hechas de gelatina, así como las cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de una manera convencional.

Para la administración mediante inhalación, el compuesto de fórmula I se administra de manera conveniente en forma de una presentación en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, p.ej., de gelatina para el uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

En la presente memoria se describen además diversas composiciones farmacéuticas muy conocidas en la técnica farmacéutica para aplicaciones que incluyen la administración intraocular, intranasal, e intraauricular. Los agentes penetrantes adecuados para estas aplicaciones se conocen en general en la técnica. Las composiciones farmacéuticas para la administración intraocular incluyen soluciones oftálmicas acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, tales como gotas oculares, o en goma de gelano (Shedden et al., Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)) o hidrogeles (Mayer et al., Ophthalmologica, 210(2):101-3 (1996)); pomadas oftálmicas; suspensiones oftálmicas, tales como microparticulados, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármacos que se suspenden en un vehículo líquido (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45 (1994)), formulaciones liposolubles (Alm et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)), y microesferas (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6 (1999)); e

insertos oculares. Tales formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan muy a menudo y preferiblemente para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para proporcionar estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal pueden incluir además gotas y aerosoles preparados a menudo para simular en muchos aspectos las secreciones nasales, para asegurar el mantenimiento de la acción ciliar normal. Como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), y conocen muy bien los expertos en la técnica, las formulaciones adecuadas son con mucha frecuencia y preferiblemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5, y con mucha frecuencia y preferiblemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizantes farmacológicos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para administración intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para la aplicación tópica en el oído. Los disolventes comunes para tales formulaciones auditivas incluyen glicerina y agua.

El compuesto de fórmula I también se puede formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, el compuesto de fórmula I también se puede formular en forma de una preparación de liberación lenta. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal poco soluble.

Para los compuestos hidrófobos, un vehículo farmacéutico adecuado puede ser un sistema de codisolventes que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo apolar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. Un sistema de codisolventes habitual usado es el sistema de codisolventes VPD, que es una disolución del 3% p/v de alcohol bencílico, 8% p/v del tensioactivo apolar Polisorbato 80™, y 65% p/v de polietilén glicol 300, llevado hasta el volumen total con etanol absoluto. Naturalmente, las proporciones de un sistema de codisolventes se pueden variar considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, se puede variar la identidad de los componentes de los codisolventes: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos apolares de toxicidad baja en vez de POLISORBATO 80™; se puede variar el tamaño de la fracción de polietilén glicol; otros polímeros biocompatibles pueden sustituir al polietilén glicol, p.ej., polivinil pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

De manera alternativa, se pueden emplear otros sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración para fármacos hidrófobos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetilo, aunque normalmente a costa de una toxicidad mayor. Además, los compuestos se pueden administrar mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diferentes materiales de liberación sostenida y son muy conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de su naturaleza química, las cápsulas de liberación sostenida pueden liberar los compuestos durante un periodo de unas semanas a más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de las proteínas.

Los agentes destinados a ser administrados de manera intracelular se pueden administrar mediante el uso de técnicas muy conocidas para las personas de experiencia habitual en la técnica. Por ejemplo, tales agentes se pueden encapsular en liposomas. Todas las moléculas presentes en una disolución acuosa en el momento de la formación de los liposomas se incorporan en el interior acuoso. El contenido liposómico se protege del micro-medio externo y, debido a que los liposomas se fusionan con las membranas celulares, se transportan de manera eficaz al citoplasma celular. El liposoma se puede revestir con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se transportarán y se absorberán selectivamente en el órgano deseado. De manera alternativa, se pueden administrar directamente de manera intracelular moléculas orgánicas hidrófobas pequeñas.

Se pueden incorporar agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales en las composiciones farmacéuticas. De manera alternativa o adicional, las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con otras composiciones que contienen otros agentes terapéuticos o de diagnóstico.

Métodos de Administración

El compuesto de fórmula I o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier medio adecuado. Los ejemplos no limitantes de los métodos de administración incluyen, entre otros, (a) la administración por medio de rutas orales, que incluye la administración en cápsulas, comprimidos, gránulos, aerosoles, jarabes, u otras formas similares; (b) la administración por medio de rutas no orales tales como rectal, vaginal, intrauretral, intraocular, intranasal, o intraauricular, que incluyen la administración en forma de una suspensión acuosa, una preparación oleosa o similares, o en forma de un gotero, aerosol, supositorio, bálsamo, pomada o similares; (c) la administración por medio de inyección, de manera subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraorbital, intracapsular, intraespinal, intraesternal, o similares, lo que

incluye la administración con una bomba de infusión; (d) la administración local tal como mediante inyección directamente en el área renal o cardíaca, p.ej., mediante implantación de liberación lenta; así como (e) la administración de manera tópica; como consideren adecuado los expertos en la técnica para poner en contacto el compuesto de fórmula I con el tejido vivo.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración incluyen las composiciones en las que el compuesto de fórmula I está contenido en una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula I descrita en la presente memoria necesaria como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, que incluye un ser humano, a tratar, y las características físicas del animal específico en cuestión. La dosis se puede adaptar para conseguir un efecto deseado, pero
10 dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en las técnicas médicas. De manera más específica, una cantidad terapéuticamente eficaz significa una cantidad de compuesto eficaz para prevenir, mitigar o mejorar los síntomas de la enfermedad, o para prolongar la supervivencia del sujeto a tratar. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se halla dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.

15 Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosis *in vivo* útil a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, el peso y la especie de mamífero tratada, y el uso específico para el que se emplea el compuesto de fórmula I. La determinación de los niveles de dosis eficaces, que son los niveles de dosis necesarios para conseguir el resultado deseado, la puede llevar a cabo un experto en la técnica mediante el uso de métodos farmacológicos rutinarios. En general, las aplicaciones clínicas humanas de productos comienzan a
20 niveles de dosis inferiores, y se incrementa el nivel de dosis hasta que se alcanza el efecto deseado. De manera alternativa, se pueden usar estudios *in vitro* aceptables para establecer las dosis útiles y las vías de administración de las composiciones identificadas mediante los presentes métodos con el uso de métodos farmacológicos establecidos.

25 En los estudios con animales no humanos, las aplicaciones de los productos potenciales comienzan a niveles de dosis mayores, y las dosis disminuyen hasta que ya no se alcanza el efecto deseado o hasta que desaparecen los efectos secundarios adversos. La dosis puede oscilar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. En general, las dosis pueden ser de alrededor de 10 microgramos/kg y 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre alrededor de 100 microgramos/kg y 10 mg/kg de peso corporal. De manera alternativa, las dosis se pueden basar y calcular con el área superficial del paciente, como entienden los expertos en
30 la técnica.

Dependiendo de la gravedad y sensibilidad de la afección a tratar, la dosificación también puede ser una única administración de una composición de liberación lenta, y el curso de tratamiento dura de varios días a varias semanas o hasta conseguir la curación o hasta alcanzar una disminución del estado patológico. La cantidad de una composición a administrar dependerá, por supuesto, de muchos factores que incluyen el sujeto a tratar, la gravedad
35 de la afección, la manera de administración, el juicio del médico que prescribe el tratamiento. El compuesto de fórmula I se puede administrar de manera oral o por medio de inyección a una dosis de 0,001 a 2500 mg/kg de peso corporal del paciente al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es en general de 0,01 mg a 10 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener de manera conveniente una cantidad del compuesto de fórmula I que es eficaz a tal dosis o como múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 1000 mg, normalmente de alrededor de 100 mg a alrededor de 800 mg. La
40 cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será responsabilidad del médico que lo atiende. Sin embargo, la dosis empleada dependerá de varios factores, que incluyen la edad y el sexo del paciente, el trastorno preciso a tratar, y su gravedad. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad.

45 La formulación, vía de administración y dosis exactas para las composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula I las puede elegir el médico individual en vista de la afección del paciente. (Véase, p.ej., Fingl et al. 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", con referencia particular al cap. 1). En general, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de alrededor de 0,01 a alrededor de 1000 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosis puede ser una única dosis o una serie de dos o más dosis administradas en el curso de uno o
50 más días, según lo necesite el paciente. En los casos en los que se han establecido las dosis para seres humanos de los compuestos para al menos cierta afección, se pueden usar las mismas dosis, o dosis que están entre alrededor del 0,1% y alrededor del 500%, más preferiblemente entre alrededor del 25% y alrededor del 250% de la dosis establecida para seres humanos. Cuando no está establecida una dosis para seres humanos, como será el caso para compuestos farmacéuticos recién descubiertos, se puede deducir una dosis adecuada para seres humanos a partir de los valores de DE₅₀ o DI₅₀, u otros valores adecuados obtenidos de estudios *in vitro* o *in vivo*, tal como se determina mediante estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.
55

Se debería indicar que el médico que aplica el tratamiento sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir, o ajustar la administración debido a la toxicidad o a disfunciones de órganos. A la inversa, el médico que aplica el tratamiento además sabría ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La gravedad de la afección se puede determinar, por ejemplo, en
60

parte mediante métodos habituales de determinación del pronóstico. Además, la dosis y quizás la frecuencia de la dosis variará también según la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. Se puede usar un programa comparable al discutido anteriormente en la medicina veterinaria.

5 Aunque la dosis exacta se determinará para cada fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer ciertas generalizaciones con respecto a la dosis. El régimen de dosis diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,1 mg y 2000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 1500 mg, p.ej., 5 a 1000 mg. En otras realizaciones, se usa una dosis oral de cada ingrediente activo de entre 1 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 50 mg y 900 mg, p.ej., 100 a 800 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis se pueden calcular como la base libre. La composición se puede administrar de 1 a 4 veces al día. De manera alternativa, las composiciones del compuesto de fórmula I se pueden administrar mediante infusión intravenosa continua, preferiblemente a una dosis de cada ingrediente activo de hasta 1000 mg al día. Como entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar el compuesto descrito en la presente memoria en cantidades que superan, o incluso superan en gran medida, el intervalo de dosis preferido anteriormente indicado, para tratar de manera eficaz y agresiva enfermedades o infecciones especialmente agresivas. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula I se administrará durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

10 En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación del compuesto de fórmula I se administra durante un periodo de tiempo, cuyo periodo de tiempo puede ser, por ejemplo, de al menos alrededor de 4 semanas a al menos alrededor de 8 semanas, de al menos alrededor de 4 semanas a al menos alrededor de 12 semanas, de al menos alrededor de 4 semanas a al menos alrededor de 16 semanas, o más largo. El régimen de dosificación del compuesto de fórmula I se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, a diario, cada dos días, tres veces a la semana, cada dos semanas, tres veces al mes, una vez al mes, sustancialmente continuamente o continuamente.

25 Ciertas descripciones proporcionan un método de uso de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 10 mg a alrededor de 1000 mg de fármaco por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día sustancialmente continuamente o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

30 Ciertas descripciones proporcionan un método de uso de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg de fármaco por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día sustancialmente continuamente o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

35 Ciertas descripciones proporcionan un método de uso de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 100 mg a alrededor de 900 mg de fármaco por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día sustancialmente continuamente o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

45 Ciertas descripciones proporcionan un método de uso de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 100 mg de fármaco por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día sustancialmente continuamente o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

50 Ciertas descripciones proporcionan un método de uso de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 200 mg de fármaco por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día sustancialmente continuamente o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

55 Ciertas descripciones proporcionan un método de uso de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I en el tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 400 mg de fármaco por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una

tratamiento de trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis del compuesto de fórmula I que contiene una cantidad de alrededor de 50 mg de fármaco por kilogramo de peso corporal por dosis del compuesto de fórmula I, de manera oral, tres veces al mes, una vez al mes, una vez a la semana, una vez cada tres días, una vez cada dos días, una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día sustancialmente continuamente o continuamente, durante la duración deseada del tratamiento.

La cantidad y el intervalo de dosis se puede ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos de modulación, o una concentración eficaz mínima (CEM). LA CEM variará para cada compuesto, pero se puede estimar a partir de los datos *in vitro*. Las dosis necesarias para alcanzar la CEM dependerán de las características del individuo y de la vía de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas.

Las composiciones se pueden administrar mediante el uso de un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante un 10-90% del tiempo, por ejemplo, entre un 15-30%, 20-45%, 25-50%, 30-55%, 35-60%, 40-65%, 45-70%, 50-75%, 55-80%, 60-90%, 65-75%, 70-80%, 75-85%, 15-90%, 20-90%, 25-90%, 30-90%, 35-90%, 40-90%, 45-90%, 50-90%, 55-90%, 60-90%, 65-90%, 70-90%, 75-90%, o 80-90%. Las composiciones se pueden administrar mediante el uso de un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante un 20-90% del tiempo. En ciertas realizaciones, las composiciones se pueden administrar mediante el uso de un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante un 30-90% del tiempo, entre un 40-90% y más en general entre un 50-90%.

En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

La cantidad de la composición administrada puede depender del sujeto a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico que prescribe el tratamiento.

El compuesto de fórmula I descrito en la presente memoria se puede estudiar con respecto a su eficacia y toxicidad mediante el uso de métodos conocidos. Por ejemplo, se puede establecer la toxicología del compuesto de fórmula I determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular mamífera, y preferiblemente humana. Los resultados de tales estudios a menudo son predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos, o de manera más específica, en seres humanos. De manera alternativa, se puede determinar la toxicidad del compuesto de fórmula I en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos, o monos, mediante el uso de métodos conocidos. La eficacia del compuesto de fórmula I se puede establecer mediante el uso de varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales, o ensayos clínicos en seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para prácticamente cada clase de afección, que incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular, y diversas disfunciones inmunitarias. De forma similar, se pueden usar modelos animales aceptables para establecer la eficacia de los productos químicos para tratar tales afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el técnico experto se puede guiar mediante el estado de la técnica para elegir un modelo adecuado, dosis, y vía de administración, y régimen. Por supuesto, también se pueden usar ensayos clínicos en seres humanos para determinar la eficacia de un compuesto en los seres humanos.

Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de una nota asociada al recipiente en la forma prescrita por un organismo estatal que regula la fabricación, el uso, o la comercialización de productos farmacéuticos, cuya nota refleja la aprobación por parte del organismo estatal de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Tal nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. para fármacos de prescripción, o el prospecto del producto aprobado. También se pueden preparar composiciones que comprenden el compuesto de fórmula I formulado en un vehículo farmacéutico compatible, colocarlas en un recipiente adecuado, y etiquetarlas para el tratamiento de una afección indicada.

Alguien de experiencia habitual en la técnica puede determinar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, e incluye cantidades ejemplares de dosis para un ser humano de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg/kg, preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 50 mg/kg y más preferiblemente de alrededor de 0,5 a alrededor de 25 mg/kg de peso corporal (o de alrededor de 1 a alrededor de 2500 mg, preferiblemente de alrededor de 100 a alrededor de 800 mg) de compuesto activo al día, que se puede administrar en una única dosis o en forma de dosis divididas individuales, tal como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de la dosis específica y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto particular se puede variar, y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferiblemente especies mamíferas tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sometidos a trastornos dependientes

de endotelina o dependientes de angiotensina II.

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula I capaces de tratar un trastorno dependiente de endotelina o dependiente de angiotensina II en una cantidad eficaz, por tanto, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe más adelante, y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) según métodos tales como los conocidos en la técnica de formulación farmacéutica o requeridos por la práctica farmacéutica aceptada.

El compuesto de fórmula I se puede administrar mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, de manera oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingual; bucal; parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal o mediante técnicas de infusión (p.ej., en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasal, tal como mediante aerosol para inhalación; tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o rectal, tal como en forma de supositorios; en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes atóxicos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I administrada en la formulación puede ser de 800 mg por dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I administrada al día puede ser de alrededor de 800 mg. Por ejemplo, se pueden administrar alrededor de 400 mg del compuesto en una formulación dos veces al día, se pueden administrar alrededor de 200 mg del compuesto en una formulación cuatro veces al día, se pueden administrar alrededor de 100 mg del compuesto en una formulación ocho veces al día.

El compuesto de fórmula I, por ejemplo, se administra en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se puede conseguir mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden el compuesto de fórmula I, o, en particular en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, en la formulación de liberación inmediata, puede ser de alrededor de 800 mg por dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, en la formulación de liberación inmediata, administrada al día puede ser de alrededor de 800 mg. Por ejemplo, se pueden administrar alrededor de 400 mg del compuesto en una formulación de liberación inmediata dos veces al día, se pueden administrar alrededor de 200 mg del compuesto en una formulación de liberación inmediata cuatro veces al día, se pueden administrar alrededor de 100 mg del compuesto en una formulación de liberación inmediata ocho veces al día.

El compuesto de fórmula I se puede administrar también de manera liposómica. Por ejemplo, la sustancia activa se puede utilizar en una composición tal como un comprimido, cápsula, solución o suspensión que contiene alrededor de 5 mg a alrededor de 1000 mg por dosis unitaria del compuesto de fórmula I o en forma tópica para la cicatrización de heridas (0,01 al 5% en peso del compuesto de fórmula I, 1 a 5 tratamientos al día). En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, administrada de manera liposómica, puede ser de alrededor de 800 mg por dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, en la formulación de liposomas, administrada al día puede ser de alrededor de 800 mg. Por ejemplo, se pueden administrar alrededor de 400 mg del compuesto en una formulación de liposomas dos veces al día, se pueden administrar alrededor de 200 mg del compuesto en una formulación de liposomas cuatro veces al día, se pueden administrar alrededor de 100 mg del compuesto en una formulación de liposomas ocho veces al día.

El compuesto de fórmula I se puede combinar de una manera convencional con un vehículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, aromatizante, etc., fisiológicamente aceptables o con un vehículo tópico. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I puede ser de alrededor de 800 mg por dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I administrada al día puede ser de alrededor de 800 mg. Por ejemplo, se pueden administrar alrededor de 400 mg del compuesto dos veces al día, se pueden administrar alrededor de 200 mg del compuesto cuatro veces al día, se pueden administrar alrededor de 100 mg del compuesto ocho veces al día.

El compuesto de fórmula I también se puede formular en composiciones tales como soluciones o suspensiones estériles para la administración parenteral. Se pueden combinar de alrededor de 0,1 a alrededor de 800 miligramos del compuesto de fórmula I, en general 200 miligramos, más en general alrededor de 400 miligramos, lo más en general alrededor de 800 miligramos, con un vehículo, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, etc., fisiológicamente aceptables en una forma farmacéutica unitaria como requiere la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de la sustancia activa en estas composiciones o preparaciones preferiblemente es tal que se obtiene una dosis adecuada en el intervalo indicado. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I, administrada de manera parenteral, puede ser de alrededor de 800 mg por dosis unitaria. En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula I administrada al día puede ser de alrededor de 800 mg. Por ejemplo, se pueden administrar alrededor de 400 mg del compuesto dos veces al día, se pueden administrar alrededor de 200 mg del compuesto cuatro veces al día, o se pueden administrar alrededor de 100 mg del compuesto ocho veces al día.

Las composiciones ejemplares para la administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión,

metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y agentes edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato magnésico y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los comprimidos moldeados, los comprimidos prensados o los comprimidos liofilizados son formas ejemplares que se pueden usar. Las composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el compuesto de fórmula I con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se pueden incluir en tales formulaciones excipientes de peso molecular elevado tales como celulosas (Avicel) o polietilen glicoles (PEG). Tales formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar en la adhesión mucosa, tal como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (p.ej., Gantrez), y agentes para controlar la liberación, tales como copolímero poliacrílico (p.ej., Carbopol 934). También se pueden añadir agentes lubricantes, deslizantes, aromatizantes, colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para la administración mediante aerosol o inhalación nasal incluyen disoluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables atóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer, una disolución isotónica de cloruro sódico, u otro dispersante o humectante adecuado y agentes de suspensión, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilen glicoles, que son sólidos a las temperaturas habituales, pero se licúan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno). Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar de manera tópica para tratar las enfermedades vasculares periféricas, y como tal se puede formular en forma de una crema o pomada.

El compuesto de fórmula I se puede emplear solo o en combinación con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos dependientes de endotelina o dependientes de angiotensina II. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede formular en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidón; antagonistas de receptores de tromboxano, tales como ifetroban; activadores de los canales de potasio; inhibidores de trombina (p.ej., hirudina y similares); inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (p.ej., abciximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (p.ej., clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes tales como warfarina, heparinas de peso molecular bajo tales como enoxaparina, inhibidores del Factor VIIa, e inhibidores del Factor Xa tales como los descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.297.233, expedida el 2 de octubre de 2001; inhibidores de renina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como captopril, zofenopril, fosinopril, ceranapril, alacepril, enalapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril y las sales de tales compuestos; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopectidasa (inhibidores dobles NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, o nisvatatina o nisbatatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; sequestrantes de ácidos biliares tales como questran; niacina; agentes anti-ateroescleróticos tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP tales como los descritos en el documento de n.º de serie de EE.UU. 09/007.938, presentado el 16 de enero de 1998; bloqueantes de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de los canales de potasio; agentes alfa-adrenérgicos, agentes beta-adrenérgicos tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida o benzotiazida, así como ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona, y las sales de tales compuestos; agentes trombolíticos tales como el activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de estreptoquinasa-plasminógeno anisoilado (APSAC); agentes anti-diabéticos tales como biguanidas (p.ej. metformina), inhibidores de glucosidasa (p.ej., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p.ej., repaglinida), sulfonilureas (p.ej., glimepirida, gliburida, y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida tales como las descritas en la patente de EE.UU. n.º 6.586.438, expedida el 1 de julio de 2003 y la patente de EE.UU. n.º 7.598.262, expedida el 6 de octubre de 2009; tiozolidindionas (p.ej. troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de receptores mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento, tales como los descritos en la patente de EE.UU. n.º 6.380.184, expedida el 30 de abril de 2002, y el documento de n.º de serie de EE.UU. 6.518.292, presentado el 11 de febrero de 2003; inhibidores de α P2, tales como los descritos en el

documento de nº de serie de EE.UU. 7.390.824, presentado el 24 de junio de 2008, y el documento de nº de serie de EE.UU. 09/390.275, presentado el 7 de sep. de 1999; glucósidos digitálicos; ouabaina; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), tales como aspirina e ibuprofeno; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (p.ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p.ej., sildenafil); inhibidores de proteína tirosina quinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato y mofetilo; agentes quimioterápicos; inmunosupresores; agentes antineoplásicos y agentes citotóxicos (p.ej., agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos); antimetabolitos tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (p.ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, acetato de octreótido; agentes de alteración de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como paclitaxel (Taxol[®]), docetaxel (Taxotere[®]), y epotilonas A-F o sus análogos o derivados; productos derivados de plantas, tal como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y agentes diversos, tales como hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino y carboplatino); ciclosporinas; esteroides tales como prednisona o dexametasona; compuestos de oro; fármacos citotóxicos tales como azatioprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept (Enbrel) rapamicina (sirolimus o Rapamune), leflunimida (Arava); e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex) y rofecoxib (Vioxx).

Si se formula en forma de una dosis fija, tales productos de combinación emplean el compuesto de fórmula I dentro del intervalo de dosis descrito más adelante, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis aprobado. El compuesto de fórmula I también se puede formular con, o puede ser útil junto con, agentes antifúngicos e inmunosupresores tales como anfotericina B, ciclosporinas y similares para contrarrestar la contracción glomerular y la nefrotoxicidad secundarias a tales compuestos. El compuesto de fórmula I se puede usar también junto con la hemodiálisis.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con el compuesto de fórmula I, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el vademécum o como determine de otra manera alguien de experiencia habitual en la técnica.

Se pueden emplear los siguientes ensayos para determinar el grado de actividad de un compuesto ("fármaco") como antagonista de receptores de endotelina y angiotensina II. Se ha ensayado el compuesto de fórmula I descrito en los Ejemplos siguientes en estos ensayos, y ha mostrado actividad.

Ensayo de Unión de ET_{AB} con Células Adheridas

Se cultivaron células CHO-K1 que expresaban el receptor humano de endotelina A o endotelina B en medio F12 de Ham (Gibco/BRL, Grand Island, N.Y.) con un 10% de suero bovino fetal (Hyclone), complementado con 300 µg/mL de Geneticina (G-418 Gibco BRL Products, Grand Island, N.Y.), y se mantuvieron a 37 °C con un 5% de CO₂ en un incubador humidificado. Veinticuatro horas antes del ensayo, las células se trataron con un 0,25% de tripsina-EDTA y se sembraron en placas Falcon de cultivo de tejidos de 96 pocillos a una densidad de 1,8x10⁴ células/pocillo (la monocapa debería alcanzar un 80-90% de confluencia en el día del ensayo).

En el ensayo con células adheridas, se aspiraron los medios de cultivo de cada pocillo y las monocapas se lavaron con 50 µL de PBS (sin Mg⁺⁺, Ca⁺⁺). El ensayo de unión se llevó a cabo en un volumen total de 125 µL que consistió en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,4, que incluyó un 1% de BSA, y fosforamidon 2 µM), y 25 µL de ET-1 500 nM (para definir la unión inespecífica) o fármaco competitivo. La reacción se inició con la adición de 25 µL de [¹²⁵I]-ET-1 0,25 nM (New England Nuclear). La incubación se llevó a cabo con agitación orbital suave, a 4 °C, y se alcanzó el equilibrio a las 4 horas. La reacción se terminó mediante la aspiración del tampón de reacción y dos lavados posteriores con PBS frío (sin Mg⁺⁺, Ca⁺⁺). Las células se disociaron mediante la adición de 100 µL de NaOH 0,5 N, seguido de incubación durante 40 minutos. Las muestras se transfirieron después desde el formato de 96 pocillos a tubos para realizar un recuento en un contador gamma Cobra (Packard). Los datos se analizaron con el programa informático de ajuste de curvas SigmaPlot.

Ensayo de Unión a RASMC

Los ensayos se llevaron a cabo en un volumen total de 250 µL en placas de microtitulación de 96 pocillos. La mezcla de incubación contuvo 50 µL de [¹²⁵I]-Sar-Ile-Angiotensina II (0,2 nM), 25 µL de fármaco disuelto en DMSO, o angiotensina II (1 µM) para definir la unión inespecífica. La unión a células musculares lisas aórticas de rata (RASMCs) se llevó a cabo en medio RPMI (Gibco BRL Products, Grand Island, N.Y.) que contuvo un 0,1% de BSA durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación continua. El radioligando sin unir se eliminó mediante lavado de los pocillos. Las RASMCs con radioligando unido se lisan con un 1% de Triton X y 0,1% de BSA en agua destilada durante 15 minutos a temperatura ambiente con agitación continua. La disolución de cada pocillo se transfirió a tubos y se colocaron en un contador gamma.

Los siguientes Ejemplos ilustran las realizaciones de la presente descripción, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones. En la medida en que los Ejemplos contengan materia que se halle fuera del alcance de las reivindicaciones, se incluye simplemente con fines de referencia. Las abreviaturas empleadas en la presente memoria se definen a continuación.

- 5 Abreviaturas
- Ac = acetilo
- BOC = terc-butoxicarbonilo
- n-Bu = n-butilo
- BSA = albúmina de suero bovino
- 10 p.e. = punto de ebullición
- CDI = 1,1'-carbonildiimidazol
- d = días
- DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio
- DMF = *N,N*-dimetilformamida
- 15 DMSO = sulfóxido de dimetilo
- EDTA = ácido etilendiamintetraacético
- eq = equivalentes
- Et = etilo
- ET = endotelina
- 20 ET-1 = endotelina-1
- EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- g = gramos
- h = horas
- 25 kg = kilogramos
- Me = metilo
- MEM = metoxietoximetilo
- MeOH = metanol
- m²/g = metros cuadrados por gramo, se usa como medida del área superficial de las partículas
- 30 min = minutos
- ml = mililitros
- mmol = milimoles
- mm Hg = milímetros de mercurio
- HR = humedad relativa
- 35 MOM = metoximetilo
- p.f. = punto de fusión
- Ms = metanosulfonilo
- NBS = N-bromosuccinimida

°C = grados Celsius

°F = grados Fahrenheit

PBS = solución salina tamponada con fosfato

Ph = fenilo

5 n-Pr = n-propilo

μL = microlitros

μg = microgramos

SEM = 2-(trimetilsiloxi)etoximetilo

t.a. = temperatura ambiente

10 TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

Métodos Generales

Se emplearon los siguientes Métodos Generales en las Preparaciones y Ejemplos.

Método General 1: Alquilación de Heterociclos o Alcoholes Alifáticos

15 $\text{RCH}_2\text{X} \rightarrow \text{RCH}_2\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ o $\text{RCH}_2\text{-heterociclo}$

X = Br o MsO

20 Se añadió hidruro sódico (dispersión del 60% en aceite mineral, 1,2 eq) a 0 °C a una disolución 1,0 M o suspensión de un heterociclo adecuado o alcohol etílico (1,5 eq) en DMF. La mezcla se dejó calentar a t.a., se agitó durante 20 min, y se volvió a enfriar después a 0 °C. A la mezcla de heterociclos se le añadió una disolución del bromuro de alquilo o metanosulfonato de alquilo adecuado (1,0 eq) en una cantidad mínima de DMF. La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16-24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice con hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el producto de alquilación.

Método General 2: Reducción de un Nitrilo Aromático hasta un Aldehído Aromático Mediante el Uso de DIBAL-H

25 $\text{ArCN} \rightarrow \text{ArCHO}$

30 Se añadió DIBAL-H (disolución 1,5 M en tolueno, 1,5 eq) gota a gota a 0 °C a una disolución 0,5 M de un nitrilo aromático (1,0 eq) en tolueno o tolueno/diclorometano 9:1. La disolución se agitó a 0 °C durante 1-4 h, y se trató después con metanol en exceso. Después de 15 min, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se agitó enérgicamente durante otros 15 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el aldehído bruto, que se utilizó en bruto o purificado por medio de cromatografía con gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente.

Método General 3: Acoplamiento de Suzuki de Bromuros de Arilo con Ácidos Arilborónicos

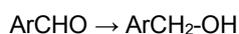
$\text{ArBr} + \text{Ar}'\text{B(OR)}_2 \rightarrow \text{Ar-Ar}'$

35 R = H o alquilo

40 En una disolución de 1,0 eq de un ácido (o éster) arilborónico y el bromuro de arilo adecuado (1,0 eq) en tolueno:etanol 2:1 (concentración 0,1 M para cada reactivo) se hizo burbujear nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (0,05 eq) y carbonato sódico acuoso 2 M (3 eq), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó una vez con carbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el producto de biarilo.

45 Ejemplos no limitantes de los ácidos arilborónicos usados: ácido [2-[[[4,5-dimetil-3-isoxazolil]](2-metoxietoxi)metil]amino]-sulfonil]fenil]borónico (preparado como se describió en la pat. de EE.UU. n° 5.612.359 y la solicitud de patente de EE.UU. de n° de serie 09/013.952, presentada el 27 de enero de 1998); ácido 2-[[N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-N-(metoximetil)amino]sulfonil]-fenil]borónico.

Método General 4: Reducción de Aldehídos de Arilo hasta Alcoholes Bencílicos Mediante el Uso de Borohidruro Sódico



5 Se añadió borohidruro sódico (0,5 eq) a 0 °C a una disolución 0,2 M de un aldehído aromático en etanol o metanol absoluto. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1-2 h. Se añadió una disolución acuosa de fosfato monopotásico (o ácido clorhídrico diluido) y la mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla se concentró parcialmente y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Se usó alcohol bencílico bruto directamente o purificado mediante cromatografía con gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente.

Método General 5: Conversión de Alcoholes Bencílicos hasta Bromuros de Bencilo $\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{Br}$

15 A una disolución 0,2 M del alcohol bencílico en DMF a 0 °C se le añadió tetrabromuro de carbono (1,5 eq) seguido de trifenilfosfina (1,5 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h, se diluyó con 10 partes de hexanos/acetato de etilo 2:1, y se lavó con agua y salmuera. La disolución se secó sobre sulfato sódico y se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente para producir el producto de bromuro de bencilo.

Método General 6: Hidrólisis de los Grupos Protectores de Sulfonamida SEM o MEM Mediante el Uso de Ácido Clorhídrico/Etanol



20 R = MEM o SEM

25 A una disolución 0,1 M de una N-heteroaril sulfonamida protegida con SEM o MEM en un volumen de EtOH del 95% se le añadió un volumen igual de HCl acuoso 6 N, y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el pH de la disolución se ajustó a pH 8 mediante el uso de una disolución acuosa de bicarbonato sódico. Después se reacidificó a pH 5 con ácido acético glacial. La mezcla se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, o mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de cloroformo/metanol o hexanos/acetona como eluyentes.

Procedimiento General: Purificación mediante Cromatografía de Intercambio Aniónico

30 Se llevó a cabo una cromatografía de intercambio aniónico en cartuchos SAX de Varian (forma de acetato, 1,5-3 g) o cartuchos CUQAX13M6-AC de United Chemical Technologies (forma de acetato, 3 g). Tras un lavado con metanol, el cartucho se cargó con una disolución en diclorometano del producto bruto. La elución de las impurezas con diclorometano, seguida de la elución del producto deseado con un 1-3% de TFA en diclorometano o diclorometano/metanol, proporcionó el producto purificado.

Procedimiento General: Purificación mediante HPLC Preparativa de Fase Inversa

35 La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo con cromatógrafos líquidos Shimadzu 8A mediante el uso de columnas YMC S5 ODS (20X100, 20X250, o 30X250 mm). La elución en gradiente se llevó a cabo con mezclas de metanol/agua en presencia de un 0,1% de TFA. En ciertos casos, un producto que eluyó en forma de una sal de TFA se convirtió posteriormente en la base libre correspondiente mediante extracción con disolución acuosa de bicarbonato sódico o carbonato sódico.

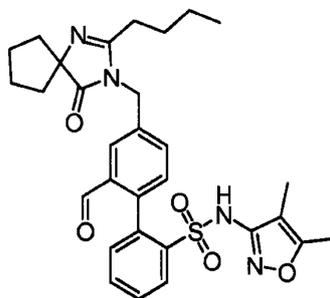
40 Métodos de HPLC Analítica Empleados en la Caracterización de los Ejemplos

45 Se llevó a cabo una HPLC analítica en cromatógrafos líquidos Shimadzu LC10AS mediante el uso de los siguientes métodos: A. Gradiente lineal del 0 al 100% de disolvente B a lo largo de 4 min, con 1 min de mantenimiento al 100% de B; Visualización UV a 220 nm; Columna: YMC S5 ODS Ballistic de 4,6x50 mm; Caudal: 4 ml/min; Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético, 90% de agua, 10% de metanol; Disolvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético, 90% de metanol, 10% de agua; B. Gradiente lineal del 0 al 100% de disolvente B a lo largo de 30 min, con 5 min de mantenimiento al 100% de B; Visualización UV a 254 nm; Columna: YMC S3 ODS de 6x150 mm; Caudal: 1,5 ml/min; Disolvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de agua, 10% de metanol; Disolvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de metanol, 10% de agua; C. Gradiente lineal del 0 al 100% de disolvente B a lo largo de 4 min, con 1 min de mantenimiento al 100% de B; Visualización UV a 220 nm; Columna: YMC S5 ODS Ballistic de 4,6x50 mm; Caudal: 4 ml/min; Disolvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de agua, 10% de metanol; Disolvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de metanol, 10% de agua; D. Gradiente lineal del 45 al 100% de disolvente B a lo largo de 2 min, con 1 min de

mantenimiento al 100% de B; Visualización UV a 220 nm; Columna: Phenomenex Primesphere de 4,6x30 mm; Caudal: 5 ml/min; Disolvente A: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de agua, 10% de metanol; Disolvente B: 0,2% de ácido fosfórico, 90% de metanol, 10% de agua; E. Mismas condiciones que en (B), pero con un gradiente lineal del 40 al 100% de disolvente B a lo largo de 30 min, con 5 min de mantenimiento al 100% de B; F. Mismas condiciones que en (B), pero con un gradiente lineal del 70 al 100% de disolvente B a lo largo de 30 min, con 5 min de mantenimiento al 100% de B; G. Mismas condiciones que en (D), pero con un gradiente lineal del 40 al 100% de disolvente B a lo largo de 2 min, con 1 min de mantenimiento al 100% de B; H. Gradiente lineal del 0 al 100% de disolvente B a lo largo de 2 min, con 1 min de mantenimiento al 100% de B; Visualización UV a 220 nm; Columna: Phenomenex Primesphere de 4,6x30 mm; Caudal: 5 ml/min; Disolvente A: 0,1% de ácido trifluoroacético, 90% de agua, 10% de metanol; Disolvente B: 0,1% de ácido trifluoroacético, 90% de metanol, 10% de agua; I. Mismas condiciones que en (B), pero con un gradiente lineal del 50 al 100% de disolvente B a lo largo de 30 min, con 5 min de mantenimiento al 100% de B; J. Mismas condiciones que en (C), pero con un gradiente lineal del 0 al 100% de disolvente B a lo largo de 8 min, con 1 min de mantenimiento al 100% de B; K. Mismas condiciones que en (D), pero con un gradiente lineal del 0 al 100% de disolvente B a lo largo de 2 min, con 1 minuto de mantenimiento al 100% de B;

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1



Nombre: 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-[[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida]

- 20 A. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-N-(2-metoxietoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

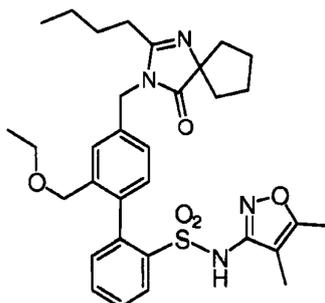
Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki catalizado con paladio de 4-bromo-3-(etoximetil)benzaldehído y ácido [2-[[[(4,5-dimetil-3-isoxazolil)((2-metoxietoxi)metil)amino]sulfonyl]fenil]borónico según el Método General 3 para proporcionar N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(formil)-N-((metoxietoxi)metil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (81%) tras cromatografía en gel de sílice.

- 25 B. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El tratamiento de N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(formil)-N-((metoxietoxi)metil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida con ácido clorhídrico acuoso 6 N según el Método General 6 para eliminar el grupo protector MEM proporcionó el compuesto del título (85%): Rf=0,38, 5% de MeOH en cloruro de metileno.

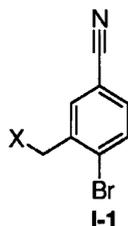
Ejemplo 2

Se sintetizó 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida mediante combinaciones de los Métodos Generales.



- 35 Nombre: 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-[1,1'-

bifenil]-2-sulfonamida



Material de Partida: X- Br o OMs

5 Métodos Generales Aplicados (rendimiento, %): Método General 1, EtOH (77); Método General 2 (80); Método General 3 (70); Método General 4 (98); Método General 5 (80); Método General 1 (83); Método General 6 (86)

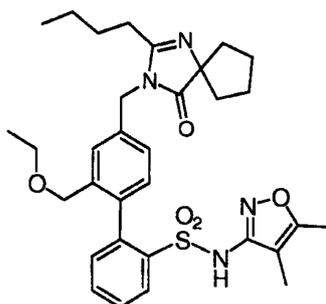
M/z (MH)⁺: 593

Pureza en % mediante HPLC: >98

Tiempo de retención en HPLC, min (método de HPLC): 18,75 (E)

Ejemplo 3

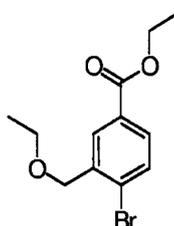
10 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida [cristalina]



Síntesis Alternativa de 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

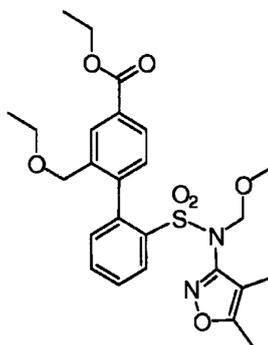
15 Etapa A. 4-Bromo-3-(bromometil)benzoato de etilo

Se trató 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo (110 g, 450 mmol.) con NBS según el procedimiento del Ejemplo 5. La cromatografía en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo como eluyente proporcionó 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de etilo (91 g, 62%) en forma de un sólido blanco.



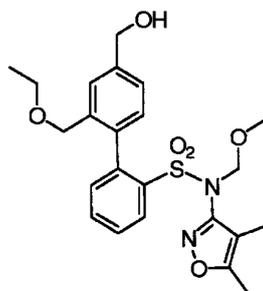
20 Etapa B. 4-Bromo-3-(etoximetil)benzoato de etilo

25 Se trató una disolución de 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de etilo (89 g, 280 mmol.) en una mezcla de etanol (300 mL) y DMF (50 mL) a 0 °C con etóxido sódico (135 mL de una disolución del 21% en etanol). La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 16 h. El etanol se evaporó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar 4-bromo-3-(etoximetil)benzoato de etilo (67 g, 84%) en forma de un aceite ligeramente amarillo.



Etapa C. N-(4,5-Dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

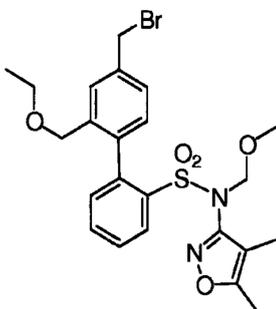
- 5 4-Bromo-3-(etoximetil)benzoato de etilo (32 g, 100 mmol) se sometió a acoplamiento de Suzuki con ácido 2-[[N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-N-(metoximetil)amino]sulfonyl]-fenilborónico según el Método General 3. La cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente proporcionó N-(4,5-Dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (52 g) en forma de un aceite amarillo, contaminado con subproductos que derivaron del ácido borónico.



Etapa D. N-(4,5-Dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

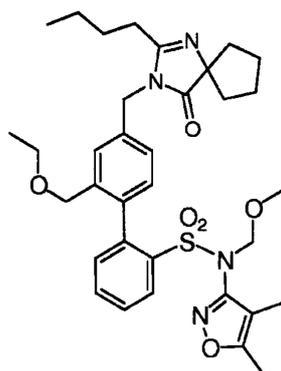
- 10 Se trató N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (muestra completa) con DIBAL-H según el procedimiento siguiente:

- 15 Se trata una disolución de N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-4'-(etoxicarbonil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (0,3 mmol.) en THF (5 mL) con DIBAL-H (0,53 mL de una disolución 1,5 M en tolueno, 0,8 mmol.) a -78 °C. La temperatura se dejó elevar a -25 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añade cloruro amónico acuoso saturado a la mezcla de reacción enfriada, seguido de extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se concentran para proporcionar N-(4,5-Dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida en forma de un aceite amarillo crudo.



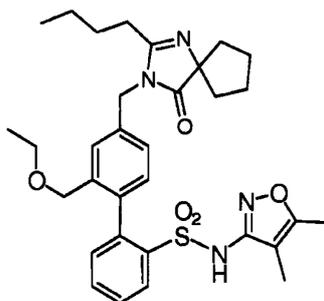
Etapa E. 4'-(Bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

- 20 Se convirtió N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-4'-(hidroximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (muestra completa) en el bromuro correspondiente según el Método General 5. La cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente proporcionó 4'-(Bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (38 g, pureza estimada del 83% mediante ¹H RMN) en forma de un aceite amarillo claro.



Etapa F. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

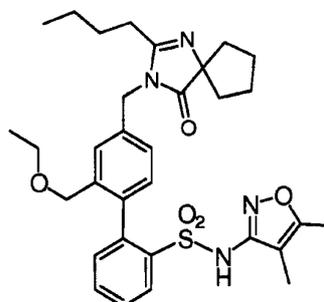
- 5 Se usó 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (muestra completa) para alquilar 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-ona según el Método General 1. El residuo bruto se sometió a cromatografía con gel de sílice mediante el uso de hexanos/acetato de etilo/trietilamina como eluyente para proporcionar 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (32 g, 53% de la Etapa B) en forma de un aceite ligeramente amarillo.



- 10 Etapa G. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

- 15 El grupo protector MOM de 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil)-N-(metoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (32 g, 53 mmol.) se eliminó según el Método General 6. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de hexanos/acetato de etilo/ácido acético como eluyente para proporcionar el compuesto del título (26 g, 88%) en forma de una espuma amorfa: MS n/e 593 (modo ESI+); Tiempo de retención de HPLC 18,75 min (método de HPLC E); Pureza de HPLC >96%.

Ejemplo 4



- 20 Etapa H. 4'-[(2-Butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

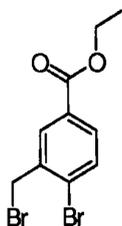
Cristalización

La 4'-[(2-butil-4-oxo-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isoxazolil)-2'-(etoximetil) [1,1'-bifenil]-2-sulfonamida amorfa (1 g) se disolvió en 5 mL de isopropanol, y después se añadió 5 mL de agua a la mezcla gota a gota y la mezcla se calentó hasta 40 °C para proporcionar una disolución clara. La disolución se dejó reposar a

temperatura ambiente y los cristales blancos así obtenidos se filtraron y se lavaron con una cantidad pequeña de mezcla 2:1 de isopropanol/agua y se secaron para proporcionar 0,87 g de un sólido cristalino blanco. p.f.: 148 °C.

Ejemplo 5

Método General 1: Bromación Benfílica mediante el Uso de N-Bromosuccinimida



5

10 A una disolución 0,4 M de un compuesto aromático metil-sustituido, tal como 4-bromo-3-metilbenzoato de etilo en tetracloruro de carbono, se le añadió N-bromosuccinimida (1,05 eq) y peróxido de benzoilo (0,03 eq), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8-16 h. La mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante trituración con hexanos/acetato de etilo 3:1, o mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de hexanos/acetato de etilo como eluyente para proporcionar el producto mono-bromado, tal como 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de etilo.

Ejemplo 6

Comprimidos de 200 mg y 400 mg para Administración Oral mediante el Uso de Granulación de Bajo Cizallamiento

15 Se procesaron dos formulaciones mediante la utilización de celulosa microcristalina frente a una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa con el uso de granulación de bajo cizallamiento. Las composiciones de la Formulación B y la Formulación C se muestran en las Tablas 1 y 2. Se produjeron comprimidos de 200 mg y 400 mg mediante el uso de un método de fabricación por granulación húmeda de bajo cizallamiento con una carga de fármaco del 57%.

Tabla 1. Composiciones de Comprimidos de 200 mg

INGREDIENTE	Formulación C		Formulación B	
	Cantidad mg/comprimido	Composición % en peso	Cantidad mg/comprimido	Composición % en peso
Intragranular				
Compuesto de fórmula I (IFA)	200,0	57,1	200,0	57,1
Celulosa Microcristalina, NF Avicel PH 101	102,4	29,3	76,43	21,8
Lactosa Monohidrato 316 (Fast Flow)	--	--	38,22	10,9
Lauril Sulfato Sódico, NF	--	--	3,50	1,0
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Hidroxipropilcelulosa, EXF	10,5	3,0	10,5	3,0
Poloxámero 188, NF	17,5	5,0	--	--
Extragranular				
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,35	0,1	0,35	0,1
Estearato Magnésico, NF (Grado Vegetal)	1,75	0,5	3,50	1,0
Total	350		350	

20

Ingrediente	Formulación C		Formulación B	
	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso
Intragranular				
Compuesto de fórmula I (IFA)	400,0	57,1	400,0	57,1
Celulosa Microcristalina, NF Avicel PH 101	204,8	29,3	152,86	27,8
Lactosa Monohidrato 316 (Flujo Rápido)	--	--	76,44	10,9
Lauril Sulfato sódico, NF	--	--	7,0	1,0
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5
Hidroxipropilcelulosa, EXF	21,0	3,0	21,0	3,0
Poloxámero 188, NF	35,0	5,0	--	--
Extragranular				
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5
Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,7	0,1	0,7	0,1
Estearato Magnésico, NF (Grado Vegetal)	3,5	0,5	7,0	1,0
Total	700		700	

Las formulaciones se granularon con un mezclador de tipo planetario Kitchen Aid mediante el uso de agua milli-Q como líquido de granulación. La Formulación C se granuló con un total de 84 gramos de agua a una velocidad de adición de 14 gramos por minuto. La Formulación B se granuló con un total de 94 gramos de agua con una velocidad de adición de 14 gramos por minuto. Ambas granulaciones se secaron en bandejas en un horno ventilado a 60 °C durante aproximadamente 15 horas. Las granulaciones secas se molieron mediante el uso de un aparato 197S Quadro Comil equipado con una criba de rejilla de 1,27 mm, un impulsor redondo, y un espaciador de 4,44 mm a una velocidad del 20% del aparato Comil. Los excipientes extragranulares se ajustaron basándose en el contenido en porcentaje. Cada formulación se mezcló en bolsas durante 5 minutos antes de añadir la lubricación, y se mezcló durante 1 minuto más después de añadir la lubricación.

Se determinaron las propiedades físicas de las mezclas (densidad aparente y contenido de humedad mediante pérdida por desecación). La mezcla se comprimió en un equipo de prensado de comprimidos Piccola BD con una estructura de alimentación por gravedad y tolva a una velocidad de 36 rpm. Se monitorizaron las fuerzas de precompresión, compresión principal y expulsión mediante el uso del programa informático "The Director", escrito por SMI Inc. Se seleccionaron pesos de comprimidos de 350 mg y 700 mg para producir comprimidos de 200 y 400 mg, respectivamente, de cada formulación. Los comprimidos de 350 mg (dosis de 200 mg) se comprimieron con herramientas de compresión cóncavas estándar con forma de cápsula de 6,35 mm X 12,70 mm, y los comprimidos de 700 mg (dosis de 400 mg) se comprimieron con herramientas de compresión cóncavas estándar ovaladas de 8,38 mm X 18,03 mm. Se seleccionó un intervalo de durezas de comprimidos para determinar la solidez de las formulaciones, y se registró el grosor de los comprimidos. Se monitorizó el peso, la dureza, el grosor y la friabilidad de los comprimidos durante el proceso.

El proceso de granulación de bajo cizallamiento consiguió densificar moderadamente las formulaciones, y el secado en bandejas llevó la granulación húmeda hasta un contenido de humedad aceptablemente bajo, tal como se indica mediante los resultados de la densidad y la pérdida por desecación como se muestra en la Tabla 3.

Formulación	Densidad aparente de granulación (g/ml)	Pérdida por desecación de granulación húmeda (%)	Pérdida por desecación tras el secado en bandejas (%)
Formulación C	0,39	23,61	1,10
Formulación B	0,40	26,90	1,39

5 Ambas dosis de los comprimidos de la Formulación C y de la Formulación B se comportaron bien en la prensa rotativa de comprimidos con respecto al flujo y la compresibilidad, lo que dio como resultado pesos estables de comprimidos y durezas aceptables de comprimidos, y una friabilidad baja (Tablas 4 y 5). Ambas formulaciones de comprimidos se disgregaron rápidamente en HCl 0,1 N, pero la Formulación B se disgregó más rápidamente que la Formulación C (Tabla 5). La Formulación C experimentó problemas de adherencia de comprimidos durante los ensayos de compresión. Además, se estudió la adición de estearato magnésico.

Tabla 4. Ensayos Físicos de Comprimidos para la Formulación C y la Formulación B

Formulación	Peso medio de los comprimidos (mg) [n=10]	Grosor medio de los comprimidos (mm) [n=10]	Dureza media de los comprimidos (Kp) [n=10]
Comprimidos de 200 mg de Formulación C	351,5	4,98	13,8
Comprimidos de 400 mg de Formulación C	697,6	6,83	12,1
Comprimidos de 200 mg de Formulación B	348,0	5,13	12,7
Comprimidos de 400 mg de Formulación B	716,7	7,29	9,6

Tabla 5. Resultados de Disgregación para los Comprimidos de 200 mg y 400 mg para la Formulación C y la Formulación B

Formulación de 200 mg	Dureza Objetivo (kp)	Disgregación (HCl 0,1 N) Inicial (min)	Disgregación (HCl 0,1 N) Final (min)	Friabilidad (%) (100 Gotas) [n=10]
Formulación C	8-9	3,15	4,35	0,04
Formulación B	8-9	1,32	1,78	0,12
Formulación C	15	6,93	9,70	Sin datos
Formulación B	15	2,57	4,95	Sin datos
Formulación de 400 mg	Dureza Objetivo (kp)	Disgregación (HCl 0,1 N) Inicial (min)	Disgregación (HCl 0,1 N) Final (min)	Friabilidad (%) (100 Gotas) [n=10]
Formulación C	8-9	Sin datos	Sin datos	0,10
Formulación B	8-9	Sin datos	Sin datos	0,20

10 Se llevó a cabo un análisis de HPLC final en las muestras de disolución. Los resultados de los ensayos de disolución indicaron que la Formulación C tuvo una velocidad de disolución sustancialmente más rápida que la Formulación B en los medios de disolución de HCl 0,1 N a las dos velocidades de paleta de 50 y 60 rpm (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la Disolución en Medios de Disolución de HCl 0,1 N para los Comprimidos de 400 mg: Formulación C y Formulación B

Muestra de comprimidos de dureza elevada (~ 14 kp) de 400 mg	% Disuelto frente al Tiempo (min)					
	0	10	20	30	45	60
Formulación B, 50 rpm	0	37	53	61	67	71
Formulación B, 60 rpm	0	44	65	75	83	87
Formulación C, 50 rpm	0	56	73	79	84	87
Formulación C, 60 rpm	0	62	82	87	91	94

Los resultados de los ensayos de actividad y de sustancias relacionadas para la Formulación C y la Formulación B se muestran en la Tabla 7.

Comprimido de muestra	Ensayo de actividad	% de impurezas frente al tiempo de retención relativo							Impurezas totales
	% declarado en la etiqueta	RRT 0,85	RRT 0,88	RRT 0,96	RRT 0,98	RRT 1,02	RRT 1,03	RRT 1,21	
Formulación C	99,5	0,06	0,13	0,05	0,06	0,07	0,05	0,37	0,75
Formulación B	99,4	0,06	0,13	0,05	0,06	0,07	0,05	0,38	0,77

Ejemplo 7

Comprimidos de 200 mg y 400 mg para Administración Oral mediante el Uso de Granulación Húmeda de Alto Cizallamiento

- 5 En el Ejemplo 6, se observó que la Formulación C de una composición basada en celulosa microcristalina que incluía Poloxámero 188 tenía un perfil de liberación de fármaco sustancialmente más rápido comparado con la Formulación B de una formulación de combinación de celulosa microcristalina/lactosa (Tabla 6). La Formulación C necesitó un incremento de lubricante debido a problemas de adherencia observados en los ensayos de compresión. En este ejemplo, se incrementó la cantidad de estearato magnésico en la Formulación C para proporcionar la Formulación D. Además, se creó un nuevo diseño experimental para analizar el superdisgregante de glicolato sódico de almidón además de croscarmelosa sódica para proporcionar la Formulación E, por lo que se incrementaron las velocidades de disgregación/disolución. La granulación húmeda de alto cizallamiento se sustituyó por la granulación de bajo cizallamiento para mejorar la velocidad de disolución y proporcionar un método de fabricación más moderno y adecuado para una futura ampliación de la escala de fabricación.
- 10
- 15 La Formulación D es una formulación basada en celulosa microcristalina con Poloxámero 188 que incluye un incremento del 0,5% de la lubricación y la adición de croscarmelosa sódica. La Formulación E es una formulación similar con el uso de un disgregante de glicolato sódico de almidón en vez de croscarmelosa sódica. La Formulación A es una formulación adicional que incluye celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica con lauril sulfato sódico en lugar de Poloxámero 188. Las composiciones de las Formulaciones D, E, y A se muestran en las Tablas 8 y 9. Se prepararon comprimidos de dosis proporcionales a 200 mg y 400 mg con los ingredientes en la cantidad mostrada en las Tablas 8 y 9.
- 20

25 Las formulaciones se granularon mediante el uso de granulación húmeda de alto cizallamiento en el granulador de alto cizallamiento Niro PP 1 de 10 litros equipado con un inserto de 7,5 litros. Se usó agua Milli-Q como disolución aglutinante. El tamaño de lote para cada formulación fue 750 gramos. Los materiales intragranulares se mezclaron en el granulador durante 3 minutos a una velocidad de impulsor de 300 rpm antes de la granulación. La granulación de la Formulación D necesitó 251 gramos de agua a una velocidad de aspersion de 41,8 g/minuto. La granulación de la Formulación A necesitó 322 gramos de agua a una velocidad de aspersion de 41,8 g/minuto. La Formulación E necesitó 311 gramos de agua a una velocidad de aspersion de 52 g/minuto. La velocidad del impulsor se ajustó a 305 rpm, y el cortador se ajustó a alta velocidad durante la granulación. Se determinó de manera cualitativa el punto final de la granulación mediante el método "bola de nieve" (primer ensayo), y las granulaciones se mezclaron 5 minutos más a 300 rpm sin cortador. Cada formulación se secó con el secador de lecho fluidizado Niro Aeromatic MP-1 a una temperatura del aire de entrada de 65 °C hasta un contenido de humedad mediante pérdida por desecación menor del 2,0%. Las granulaciones secas se molieron mediante el uso de un aparato 197S Quadro Comil equipado con una criba de rejilla de 1,27 mm, un impulsor redondo, y un espaciador de 0,44 mm a una

30

35 velocidad del 20% del aparato Comil.

Ingrediente	Formulación D		Formulación A		Formulación E	
	Cantidad mg/comp.	% de la composición en peso	Cantidad mg/comp.	% de la composición en peso	Cantidad mg/comp.	% de la composición en peso
Intragranular						
Compuesto de fórmula I	200,0	57,1	200,0	57,1	200,0	57,1
Celulosa Microcristalina, NF Avicel PH 101	100,65	28,8	114,65	32,8	100,65	28,8
Lauril Sulfato sódico, NF	--	--	3,50	1,0	--	--

ES 2 636 087 T3

Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5	--	--
Hidroxipropilcelulosa, EXF	10,50	3,0	10,50	3,0	10,50	3,0
Poloxámero 188, NF	17,5	5,0	--	--	17,5	5,0
Glicolato Sódico de Almidón (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	8,75	2,5
Extragranular						
Glicolato Sódico de Almidón (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	8,75	2,5
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5	--	--
Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,35	0,1	0,35	0,1	0,35	0,1
Estearato Magnésico, NF (Grado Vegetal)	3,50	1,0	3,50	1,0	3,50	1,0
Total	350		350		350	

Tabla 9. Composiciones de Comprimidos de 400 mg para la Formulación D, la Formulación A y la Formulación E						
Ingrediente	Formulación D		Formulación A		Formulación E	
	Cantidad mg/comp.	% de la composición en peso	Cantidad mg/comp.	% de la composición en peso	Cantidad mg/comp.	% de la composición en peso
Intragranular						
Compuesto de fórmula I	401,8	57,4	401,8	57,4	401,8	57,4
Celulosa Microcristalina, NF Avicel PH 101	201,3	28,8	229,3	32,8	201,3	28,8
Lauril Sulfato sódico, NF	--	--	3,50	1,0	--	--
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5	--	--
Hidroxipropilcelulosa, EXF	21,0	3,0	21,0	3,0	21,0	3,0
Poloxámero 188, NF	35,0	5,0	--	--	35,0	5,0
Glicolato Sódico de Almidón (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	17,5	2,5
Extragranular						
Glicolato Sódico de Almidón (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	17,5	2,5
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5	--	--
Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,7	0,1	0,7	0,1	0,7	0,1
Estearato Magnésico, NF (Grado Vegetal)	7,0	1,0	7,0	1,0	7,0	1,0
Total	700		700		700	

Los excipientes extragranulares se ajustaron con respecto al contenido y se añadieron a cada granulación de ejemplo. La mezcla se mezcló en bolsas durante 5 minutos. Se extendió estearato magnésico en la mezcla, y se

mezcló durante otros 3 minutos. Las mezclas finales se comprimieron en una prensa de comprimidos Piccola ED mediante el uso de la estructura de alimentación con paletas a una velocidad de prensa de 36 rpm. Los comprimidos de 350 mg (dosis de 200 mg) se comprimieron con herramientas de compresión cóncavas estándar con forma de cápsula de 6,35 mm X 12,70 mm, y los comprimidos de 700 mg (dosis de 400 mg) se comprimieron con herramientas de compresión cóncavas estándar ovaladas de 8,38 mm X 18,03 mm. Se seleccionó como objetivo una dureza de comprimidos de 15 kp para las formulaciones.

Las propiedades físicas de las mezclas finales para la Formulación D y la Formulación A, mostraron pocas diferencias con respecto a la densidad aparente, densidad compactada, ángulo de reposo, compresibilidad o distribución de tamaños de las partículas (Tablas 10 y 11). Todos los ejemplos exhibieron un flujo aceptable, tal como se indica mediante el ángulo de reposo, la compresibilidad y los valores del instrumento Flodex (Tabla 10). Todas las formulaciones exhibieron una baja humedad, tal como se muestra en la Tabla 11. La Formulación E fue sustancialmente más densa que las otras dos Formulaciones, y tuvo una distribución de tamaños de partículas sustancialmente mayor tal como se muestra en la Tabla 11. El proceso de granulación húmeda de la Formulación E produjo gránulos grandes, bien definidos. Los gránulos duros y grandes producidos durante la granulación dieron como resultado tiempos de molienda significativamente mayores que los observados en los otros ejemplos. Algunas esferas, gránulos y partículas secas no se pudieron moler y se descartaron.

Tabla 10. Resultados de Densidad Aparente y Densidad Compactada

Fórmula	Densidad Aparente (g/ml)	Densidad Compactada (g/ml)	Ángulo de Reposo (°)	Orificio de Flodex (mm)	Compresibilidad (%)
Formulación D	0,47	0,61	29,7	---	16,6
Formulación A	0,48	0,60	30,1	---	16,6
Formulación E	0,52	0,64	29,4	8	16,7
Formulación G	0,57	0,67	31,8	5	14,3
Formulación F	0,49	0,63	32,7	7	16,7
Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor)	0,45	0,56	34,6	---	16,7

Tabla 11. Datos de Tamaños de Partículas de Mezclas Finales

Micras	Criba	Formulación D	Formulación A	Formulación E	Formulación G	Formulación F	Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor) 100 mg y 400 mg
850	20	2,1	2,0	11,3	6,1	2,9	3,9
425	40	13,5	13,1	54,6	31,3	15,3	13,9
250	60	10,4	12,1	13,4	32,3	10,6	6,9
180	80	7,3	9,1	4,1	12,1	6,7	5,9
106	140	10,4	12,1	4,1	7,1	9,6	17,8
45	325	44,8	33,3	7,2	6,1	37,5	43,6
<45	Caja	11,5	18,2	5,2	5,0	17,3	7,9

Los resultados de la pérdida por desecación para las Formulaciones A, D, E, G y F se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados de pérdida por desecación	
Formulación	Pérdida por Desecación tras el Secado en Lecho Fluidizado (%)
Pre-Granulación	1,90
Formulación D	1,50

Formulación A	1,20
Formulación E	1,00
Formulación G	0,75
Formulación F	1,00

- 5 Todas las mezclas de formulaciones se comportaron bien en la prensa de comprimidos (Tabla 13) y produjeron comprimidos duros, consistentes y de calidad elevada con una friabilidad baja. El lubricante incrementado en la Formulación D eliminó los problemas de adherencia de los comprimidos que se observaron antes en la Formulación C. El tiempo de disgregación de los comprimidos a los 49,70 minutos para la Formulación E fue significativamente más largo que el tiempo de disgregación de los comprimidos observado en los otros ejemplos (Tabla 14).

Tabla 13. Datos de los Ensayos Físicos de los Comprimidos para los Comprimidos de 200 mg y 400 mg

Formulación	Peso Medio de los Comprimidos (mg) [n=10]	Grosor Medio de los Comprimidos (mm) [n=10]	Dureza Media de los Comprimidos (kp) [n=10]	Friabilidad de los Comprimidos (100 gotas) (%) [n=10]	Fuerza Media de Pre-Compresión (N)	Fuerza Media de Compresión (KN)	Fuerza Media de Expulsión (N)
Formulación D 200 mg	350,1	4,88	14,6	0,1	22,9	7,0	123
Formulación D 400 mg	700,6	6,45	15,0	0,1	22,9	8,5	130
Formulación A 200 mg	358,1	5,05	15,2	0,1	24,1	6,7	147
Formulación A 400 mg	704,8	6,71	14,9	0,2	20,1	8,0	160
Formulación E 200 mg	352	4,83	14,3	0,0	24,0	8,7	149,9
Formulación E 400 mg	729	6,55	15,8	0,1		8,4	
Formulación G 200 mg	358,7	4,78	12,0	0,1	25,9	14,7	188,9
Formulación G 400 mg	707,9	6,22	11,3	0,3			
Formulación F 200 mg	350,9	4,85	14,0	0,0	27,3	7,7	169,0
Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor) 100 mg	175,5	4,80	10,1	0,2			
Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor) 400 mg	704,4	6,78	16,1	0,0			

Tabla 14. Resultados de la Disgregación para Comprimidos de 200 mg

Formulación de 200 mg	Dureza Objetivo (kp)	Disgregación (HCl 0,1 N) Inicial (min)	Disgregación (HCl 0,1 N) Final (min)
Formulación D BC	8-9	3,15	4,35
Formulación B BC	8-9	1,32	1,78
Formulación D BC	15	6,93	9,70
Formulación B BC	15	2,57	4,95
Formulación A AC	15	0,93	1,17
Formulación D AC	15	15,13	17,0
Formulación E AC	15	41,48	49,70
Formulación G AC	12	30,25	34,35
Formulación F AC	14	11,57	15,00

BC = proceso de granulación de bajo cizallamiento;
AC = proceso de granulación de alto cizallamiento.

5 El tensioactivo de Poloxámero 188 (Formulación D) superó al tensioactivo de lauril sulfato sódico (Formulación A) con respecto a la disolución. Tanto la Formulación A como la Formulación D superaron a la Formulación E. El perfil de disolución para el comprimido de 400 mg de la Formulación A mostró una liberación de fármaco del 77% en 30 minutos y una liberación de fármaco del 89% en 60 minutos, mientras el perfil de disolución para el comprimido de 400 mg de la Formulación D mostró una liberación de fármaco del 92% en 30 minutos y una liberación de fármaco del 96% en 60 minutos (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados de la Disolución para Comprimidos de 400 mg de las Formulaciones A, D y E en HCl 0,1 N a 60 rpm

Muestra de Comprimidos de Dureza Elevada (~14 kp) de 400 mg	% Disuelto frente al Tiempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Formulación A	0	52	70	77	84	89	93
Formulación D	0	51	86	92	94	96	98
Formulación E	0	14	27	38	53	64	80

10 Los comprimidos de Formulación A de 200 mg tuvieron una liberación en disolución más rápida que los comprimidos de 400 mg como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16. Resultados de la Disolución para Comprimidos de 400 mg y 200 mg de Formulación A

Muestra de Comprimidos	% Disuelto frente al Tiempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Comprimidos de 400 mg de Formulación A	0	52	70	77	84	89	93
Comprimidos de 200 mg de Formulación A	0	67	83	90	95	96	99

15 Tanto la Formulación D como la Formulación A demostraron tener un grado elevado de actividad con sustancias relacionadas bajas. Se llevó a cabo una determinación de la estabilidad a corto plazo con los comprimidos de 200 mg de Formulación D y de Formulación A en condiciones de envasado y de recipiente abierto. Los comprimidos envasados se colocaron en botellas de HDPE con cierres sellados por inducción y se sometieron a condiciones de estabilidad aceleradas a 50 °C (humedad ambiental). Los comprimidos de recipiente abierto se colocaron en botellas abiertas a 40 °C/75% de HR (humedad relativa). Los comprimidos se ensayaron a las 2 y 4 semanas. El estudio de estabilidad a corto plazo indicó que tanto la Formulación D como la Formulación A fueron formulaciones químicamente estables. Los comprimidos de 200 mg para la Formulación D y la Formulación A siguieron siendo activos y sin un incremento significativo de las sustancias relacionadas durante al menos 4 semanas a 40 °C/75% de HR en los recipientes abiertos. Los comprimidos de los recipientes cerrados a 50 °C fueron estables durante 4

semanas, con solamente cierta degradación menor observada en la muestra de la Formulación D a las 4 semanas. No se observó un incremento de la degradación en la Formulación A.

Tabla 17. Resultados de los Ensayos de Actividad y de Sustancias Relacionadas para el Estudio de Estabilidad a Corto Plazo de 4 Semanas para los Comprimidos de 200 mg de Formulación D y Formulación A

Condiciones/Tiempo	Formulación D		Formulación A	
	% de Actividad LC	Sustancia Relacionada Total (%)	% de Actividad LC	Sustancia Relacionada Total (%)
Inicial	99,1	0,74	100,5	0,73
40 °C/75% de HR Abierto 2 semanas	100,0	0,63	102,4	0,55
40 °C/75% de HR Abierto 4 semanas	99,9	0,70	100,7	0,73
50 °C Cerrado 2 semanas	100,3	0,66	101,4	0,57
50 °C Cerrado 4 semanas	97,4	1,00	100,0	0,72

5 A partir de la experimentación llevada a cabo, en particular la disolución, se observó que el Poloxámero 188 fue un buen tensioactivo y que la croscarmelosa sódica fue un buen disgregante. La granulación húmeda de alto cizallamiento demostró ser un método de fabricación eficaz. Las formulaciones con el uso de granulación húmeda de bajo cizallamiento tuvieron menos ventajas en comparación con las formulaciones fabricadas con la granulación húmeda de alto cizallamiento. El ensayo de disolución proporcionó ciertas pruebas de las diferencias entre los dos métodos.

10 Ejemplo 8

Estudios de Compresión para el Análisis de la Formulación A y la Formulación C

Se llevaron a cabo estudios de compresión de comprimidos con la Formulación D y la Formulación A. La compresión se llevó a cabo en la prensa de comprimidos Piccola BD a una velocidad de 36 rpm. Se seleccionaron cinco fuerzas de compresión principales que oscilaron de 3 a 10 kN para someter a tensión a la formulación. Se midió el peso de los comprimidos (mg) y el grosor de los bordes de los comprimidos (mm).

15 Los estudios de compresión mostraron que todas las formulaciones fueron muy comprimibles. La Formulación A comenzó a alcanzar su dureza máxima de alrededor de 21 kp a 10,0 kN, mientras la Formulación D alcanzó su dureza máxima de alrededor de 16,3 kp a 9,9 kN. También se observó en los estudios de compresión que la Formulación A necesitó más fuerza que la Formulación D para conseguir el mismo grosor de comprimidos. La Formulación D tuvo fuerzas de expulsión ligeramente inferiores. La Formulación A proporcionó una dureza mayor en comparación con la Formulación D.

20 Ejemplo 9:

Optimización de la Granulación de Alto Cizallamiento

25 El análisis de cribado de la mezcla final de la Formulación D indicó un nivel elevado de finos en la granulación (~50%). Para optimizar adicionalmente la Formulación D y reducir el nivel de finos en la granulación, se emprendió una experimentación para mejorar posiblemente el proceso de granulación de alto cizallamiento incrementando la cantidad de fluido de granulación del 25% p/p (Formulación F) al 30% p/p (Formulación G). Las formulaciones usadas en la experimentación de optimización se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Estudio de Granulación de Formulaciones de 200 mg

INGREDIENTE	Formulación G		Formulación F	
	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso
Intragranular				
Compuesto de Fórmula I	200,0	57,1	200,0	57,1
Celulosa Microcristalina, NF Avicel PH 101	100,65	28,8	100,65	28,8

INGREDIENTE	Formulación G		Formulación F	
	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso
Lauril Sulfato sódico, NF	--	--	--	--
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Hidroxipropilcelulosa, EXF	10,5	3,0	10,5	3,0
Poloxámero 188, NF	17,5	5,0	17,5	5,0
Glicolato Sódico de Almidón (EXPLOTAB®)	--	--	--	--
Extragranular				
Glicolato Sódico de Almidón (EXPLOTAB®)	--	--	--	--
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,35	0,1	0,35	0,1
Estearato Magnésico, NF (Grado Vegetal)	3,50	1,0	3,50	1,0
Total	350		350	

Se mezclaron ambos lotes de excipientes de pre-granulación mediante el uso de un mezclador 1 Quart V. El compuesto de fórmula I (IFA) se envolvió entre los excipientes mezclados en el mezclador Niro PP-1 durante 5 minutos con el cortador apagado. Las formulaciones se granularon mediante granulación de alto cizallamiento con el uso del aparato Niro PP1, equipado con un inserto de 7,5 litros. Se usó agua Milli-Q como disolución de granulación. El tamaño del lote fue de 1000 gramos para la Formulación G y 950 g para la Formulación F debido al IFA limitado. La Formulación G se granuló mediante el uso de 413 gramos de agua a una velocidad de aspersión de 68,6 g/minuto, y la Formulación F se granuló mediante el uso de 305 gramos de agua a una velocidad de aspersión de 50,9 g/minuto. La granulación seca se molió mediante el uso de un aparato 197S Quadro Comil equipado con una criba de rejilla de 1,27 mm, un impulsor redondo, y un espaciador de 0,44 mm a una velocidad del 20% del aparato Comil. Los excipientes extragranulares se ajustaron basándose en el contenido en porcentaje de la granulación molida final.

La granulación se mezcló en un mezclador 2 Quart V durante 5 minutos tras la adición de la croscarmelosa y el dióxido de silicio coloidal. La mezcla se mezcló otros 3 minutos tras la adición del estearato magnésico. La mezcla se comprimó en una prensa Piccola BD mediante el uso de la estructura de alimentación de paletas y tolva a una velocidad de 36 rpm. Los comprimidos de 350 mg se comprimieron con herramientas de compresión cóncavas estándar con forma de cápsula de 6,35 mm X 12,7 mm y los comprimidos de 700 mg se comprimieron con herramientas de compresión cóncavas estándar ovaladas de 8,38 mm X 18,03 mm.

Los comprimidos de 200 mg procesados con un 25% de fluido de granulación (Formulación F) se envasaron a 30 comprimidos por botella en botellas de HDPE de 50 cm³ con cierres sellados por inducción y se colocaron en condiciones de estabilidad a 25 °C/25% de HR y 40 °C/75% de HR durante hasta 3 meses junto con los comprimidos de Formulación A de 200 mg.

La granulación de la Formulación F tuvo un aspecto pulverulento más fino que la Formulación G, y formó gránulos bien definidos. Los finos se redujeron drásticamente en la Formulación G en la que se usó un 30% de fluido de granulación durante el procesamiento en comparación con la Formulación F en la que se usó un 25% de fluido de granulación durante el procesamiento, en el análisis con criba de las mezclas finales, y la distribución de tamaños de partículas de la granulación del 30% (Formulación G) fue sustancialmente mayor que en la granulación del 25% (Formulación F) (Tabla 11). Las mezclas finales de ambas granulaciones fueron capaces de producir comprimidos robustos, de buena calidad con una dureza, peso y grosor coherentes, y friabilidad baja (Tabla 12). Los ensayos de actividad y de sustancias relacionadas no indicaron problemas con la actividad o las impurezas. El tiempo de disgregación de los comprimidos se dobló aproximadamente con la granulación del 30% incrementada de ~15 minutos a ~30 minutos (Tabla 14). La disolución también fue notablemente más lenta con los comprimidos de

granulación del 30% en comparación con los comprimidos de granulación del 25% (Tabla 19).

Tabla 19. Disolución de Comprimidos de Estudio de Granulación de 200 mg y 400 mg Hechos con un 25% frente al 30% de Fluido de Granulación							
Muestra de Comprimidos	% Disuelto frente al Tiempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Comprimidos de 200 mg de Formulación F	0	52	70	77	84	89	93
Comprimidos de 200 mg de Formulación G	0	9	21	34	51	66	80
Comprimidos de 400 mg de Formulación F	0	51	86	95	99	100	102
Comprimidos de 400 mg de Formulación G	0	11	25	37	52	60	73

5 Ejemplo 10

Estudio de Estabilidad de la Formulación F y A

Se envasaron y se colocaron en condiciones de estabilidad comprimidos de 200 mg de Formulación F y Formulación A. Los comprimidos se envasaron a 30 comprimidos por botella en botellas de HDPE de 50 cm³ con cierres sellados por inducción.

- 10 Tanto la Formulación F como la Formulación A demostraron ser estables durante al menos tres meses a 25 °C/60% de HR y 40 °C/75% de HR con respecto al aspecto, actividad, sustancias relacionadas, disolución, y contenido de humedad. No hubo indicación de inestabilidad (Tabla 20).

Tabla 20. Datos de Estabilidad para los Comprimidos de 200 mg de Formulación F					
Condiciones/Tiempo	TP# 25481 Aspecto	TP# 64627 % de actividad LC N=2	TP# 64627 Sustancia Relacionada Total (%)	TP# 64512 Disolución N=6	TP# 64730 % Agua N=2
Inicial	Adecuado*	100,0	0,61	30 min-91 60 min-98	1,6
25 °C/60% de HR 1 mes	Adecuado*	100,5	0,53	30 min-92 60 min-95	1,5
25 °C/60% de HR 2 meses	Adecuado*	101,8	0,61	30 min-89 60 min-97	2,1
25 °C/60% de HR 3 meses	Adecuado*	100,1	0,53	30 min-87 60 min-95	2,1
40 °C/75% de HR 1 mes	Adecuado*	100,3	0,59	30 min-88 60 min-93	1,5
40 °C/75% de HR 2 meses	Adecuado*	100,1	0,61	30 min-89 60 min-94	2,1
40 °C/75% de HR 3 meses	Adecuado*	99,8	0,71	30 min-89 60 min-95	2,1

* Comprimidos blancos a blanquecinos, convexos, alargados con un lado rayado, contenidos en una botella de HDPE blanco con un sello de lámina de aluminio (12,7 mm X 6,4 mm X 5,1 mm de grosor)

Condiciones/Tiempo	TP# 25481 Aspecto	TP# 64627 % de actividad LC N=2	TP# 64627 Sustancia Relacionada Total (%)	TP# 64512 Disolución N=6	TP# 64730 % Agua N=2
Inicial	Adecuado*	100,5	0,73	30 min-90 60 min-96	2,1
25 °C/60% de HR 1 mes	Adecuado*	101,6	0,67	30 min-87 60 min-96	2,2
25 °C/60% de HR 2 meses	Adecuado*	101,7	0,80	30 min-88 60 min-95	2,9
25 °C/60% de HR 3 meses	Adecuado*	101,0	0,73	30 min-86 60 min-94	2,4
40 °C/75% de HR 1 mes	Adecuado*	102,7	0,62	30 min-84 60 min-97	2,2
40 °C/75% de HR 2 meses	Adecuado*	101,0	0,72	30 min-87 60 min-93	3,0
40 °C/75% de HR 3 meses	Adecuado*	100,4	0,69	30 min-87 60 min-93	2,6

* Comprimidos blancos a blanquecinos, convexos, alargados con un lado rayado, contenidos en una botella de HDPE blanco con un sello de lámina de aluminio (12,7 mm X 6,4 mm X 5,1 mm de grosor)

Ejemplo 11

Desarrollo de Comprimidos de Formulación D de 100 mg y Determinación del Efecto del Tamaño de las Partículas de IFA

- 5 La Formulación D de granulación de alto cizallamiento se usó para explorar el comprimido de 100 mg de dosis proporcional. Se empleó el procedimiento de granulación de alto cizallamiento que utiliza un 25% de fluido de granulación. Además, se determinó el efecto de la utilización de un IFA (el compuesto de fórmula I) con un tamaño de partículas mayor mediante la fabricación de comprimidos de 400 mg así como los comprimidos de 100 mg a partir de una mezcla común mediante el uso de un IFA con un tamaño de partículas mayor para compararlo con los lotes previos de comprimidos de 400 mg que usaron el IFA con un tamaño de partículas menor.

Se hicieron comprimidos de 100 mg mediante el uso de un procedimiento de granulación de alto cizallamiento mediante la utilización de un 25% de fluido de granulación con un 57% de carga de fármaco. Se seleccionaron como objetivo pesos de comprimidos de 175 mg para producir comprimidos de 100 mg de la Formulación D mediante el uso del IFA con un tamaño de partículas mayor (Tabla 22).

Ingrediente	Formulación D (Tamaño de Partículas de IFA Mayor)	
	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso
Intragranular		
IFA (Compuesto de fórmula I)	100,0	57,1
Celulosa Microcristalina, NF Avicel PH 101	50,33	28,8
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	4,38	2,5
Hidroxipropilcelulosa, EXF	5,25	3,0
Poloxámero 188, NF	8,75	5,0
Extragranular		

Ingrediente	Formulación D (Tamaño de Partículas de IFA Mayor)	
	Cantidad mg/comprimido	% de la composición en peso
Croscarmelosa Sódica (Ac-Di-Sol)	4,38	2,5
Dióxido de Silicio Coloidal, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,175	0,1
Estearato Magnésico, NF (Grado Vegetal)	1,75	1,0
Total	175	

El valor de actividad usado para determinar el peso ajustado del compuesto de Fórmula I (IFA) fue del 98,80%. La cantidad total de compuesto de Fórmula I calculada para el lote fue 578,4 gramos para un tamaño de lote de 1 kg. Los excipientes se mezclaron en bolsas y después se usaron para envolver el compuesto de Fórmula I en el granulador de alto cizallamiento PP-1. Los materiales se cargaron en el aparato PP-1 y se premezclaron con el impulsor ajustado a 306 rpm sin cortador durante 3 minutos. La granulación se llevó a cabo con la velocidad del impulsor ajustada a 306 rpm, y la velocidad del cortador ajustada a alta velocidad. Tras el análisis de la granulación, se determinó que era necesario añadir agua adicional. Se añadió un total de 57,8 g de agua adicional a la granulación para conseguir una adición total de agua de 378,8 g a una velocidad de 53,5 g/min o un 28% de adición de fluido de granulación. La granulación se secó hasta una pérdida por desecación del 0,7% en el lecho fluidificado MP-1 con una temperatura del aire de entrada de 65 °C. La granulación se molió mediante el uso de un aparato 197S Quadro Comil equipado con una criba de 1,27 mm con el uso de un espaciador de 4,44 mm a un 20% de velocidad. El rendimiento de la granulación molida resultante fue del 80,1%. Los excipientes extragranulares se ajustaron y se mezclaron en bolsas. La mezcla final resultante se comprimió mediante el uso de una estructura de alimentación por gravedad y tolva a aproximadamente 42 rpm en una prensa de comprimidos Korsch PHI 03 equipada con herramientas de compresión de comprimidos planos ovalados de 5,08 mm X 10,16 mm (Hob# 21971) para los comprimidos de 100 mg, y de comprimidos ovalados modificados de 9,53 mm X 17,07 mm (Hob# 1907) para los comprimidos de 400 mg. Se seleccionó como objetivo una dureza de 10 kp y un peso de comprimido de 175 mg para los comprimidos de 100 mg con el uso de la Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor), y se seleccionó como objetivo una dureza de 15 kp y un peso de 700 mg para los comprimidos de 400 mg con el uso de la Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor).

Análisis de comprimidos de 100 mg y 400 mg con el uso de la Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor)

Las propiedades físicas de la mezcla final se compararon con los lotes previos de la Formulación D (Tabla 13). Se descubrió que la densidad aparente y las propiedades de flujo, tal como se miden mediante la compresibilidad y el ángulo de reposo, fueron muy similares. Se descubrió que la densidad compactada de la mezcla final fue algo menor que en los lotes previos, y se descubrió que la cantidad de finos en el análisis con criba fue sustancialmente mayor que en las granulaciones de formulaciones previas que utilizaron un 25% de fluido de granulación, aunque la granulación utilizó un 28% de fluido de granulación. El IFA de tamaño mayor pareció afectar a las propiedades de la granulación. Sin embargo, la mezcla final se comportó bien en la prensa de comprimidos, y se produjeron comprimidos coherentes que cumplieron los objetivos de peso y dureza de los comprimidos con una friabilidad baja para los comprimidos de 100 mg y 400 mg. Las propiedades de los comprimidos se presentan en la Tabla 13. El análisis de la actividad se llevó a cabo con los comprimidos de 100 mg, y, de manera similar a todas las formulaciones previas, la actividad fue elevada (97,7%) y las sustancias relacionadas fueron bajas (1,03% en total). El ensayo de disolución en los comprimidos de 100 mg y 400 mg indicó una velocidad rápida de liberación que cumple fácilmente los criterios para un comprimido de liberación inmediata. El perfil de disolución se presenta en la Tabla 23.

Muestra de Comprimidos	% Disuelto frente al Tiempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Comprimidos de 100 mg de Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor)	0	45	83	90	93	94	95
Comprimidos de 400 mg de Formulación D (tamaño de partículas de IFA mayor)	0	55	83	90	92	93	94
Comprimidos de 400 mg de Formulación F	0	51	86	95	99	100	102

Por lo tanto, el uso del IFA con tamaño de partículas mayor no afectó negativamente a la disolución de los comprimidos o a su fabricación. El perfil de disolución de los comprimidos de 400 mg de la Formulación D mediante el uso del IFA de tamaño de partículas mayor fue prácticamente idéntico al lote de estabilidad de la Formulación F. Sin embargo, el tamaño de partículas mayor sí requirió el uso de más fluido de granulación en el proceso de fabricación.

Ejemplo 12

Mediante la utilización de los procedimientos descritos en los ejemplos 6 a 11, los comprimidos y cápsulas pueden contener el compuesto de fórmula I en cantidades de alrededor de 10 mg a alrededor de 800 mg. El compuesto de fórmula I y los ingredientes inertes están presentes en las cantidades en porcentaje descritas en peso, que alguien de experiencia habitual en la técnica determina fácilmente a partir de los ejemplos previos. Por ejemplo, alguien de experiencia habitual en la técnica, siguiendo los procedimientos de los ejemplos 1 a 12 de una manera análoga, puede preparar comprimidos y cápsulas, además de los ya expuestos, en los que el compuesto de fórmula I está presente en cantidades de alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 30 mg, alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 60 mg, alrededor de 70 mg, alrededor de 80 mg, alrededor de 90 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 110 mg, alrededor de 120 mg, alrededor de 130 mg, alrededor de 140 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 160 mg, alrededor de 170 mg, alrededor de 180 mg, alrededor de 190 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 210 mg, alrededor de 220 mg, alrededor de 230 mg, alrededor de 240 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 260 mg, alrededor de 270 mg, alrededor de 280 mg, alrededor de 290 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 310 mg, alrededor de 320 mg, alrededor de 330 mg, alrededor de 340 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 360 mg, alrededor de 370 mg, alrededor de 380 mg, alrededor de 390 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 410 mg, alrededor de 420 mg, alrededor de 430 mg, alrededor de 440 mg, alrededor de 450 mg, alrededor de 460 mg, alrededor de 470 mg, alrededor de 480 mg, alrededor de 490 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 510 mg, alrededor de 520 mg, alrededor de 530 mg, alrededor de 540 mg, alrededor de 550 mg, alrededor de 560 mg, alrededor de 570 mg, alrededor de 580 mg, alrededor de 590 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 610 mg, alrededor de 620 mg, alrededor de 630 mg, alrededor de 640 mg, alrededor de 650 mg, alrededor de 660 mg, alrededor de 670 mg, alrededor de 680 mg, alrededor de 690 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 710 mg, alrededor de 720 mg, alrededor de 730 mg, alrededor de 740 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 760 mg, alrededor de 770 mg, alrededor de 780 mg, alrededor de 790 mg, o alrededor de 800 mg.

Ejemplo 13

El ensayo de fase IIa se inició con un periodo de preinclusión con placebo de 3-4 semanas. Se aleatorizaron 141 pacientes hipertensos de estadio I y II cualificados para tomar 200 mg, 500 mg del compuesto de fórmula I, o placebo, diariamente durante 4 semanas. Se estudiaron criterios de valoración de eficacia claves de la monitorización ambulatoria de la tensión arterial (ABPM) sistólica media de 24 horas, ABPM diastólica media de 24 horas, tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) en reposo media, TAS y TAD diurna media, TAS y TAD nocturna media, y TAS y TAD durante las 2 horas finales de la dosificación. 93 pacientes (población de eficacia) estuvieron disponibles para el análisis de ABPM.

El compuesto de fórmula I a 200 mg o 500 mg una vez al día produjo una mayor reducción estadísticamente significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica en pacientes hipertensos de estadio I y II en comparación con el placebo (Tabla 24). Se demostró que el fármaco fue seguro y bien tolerado por los pacientes. La mayoría de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve o moderada, e incluyeron cefaleas y dolencias musculoesqueléticas y respiratorias menores (Tabla 25). No se observaron cambios notables en la función del hígado y en los análisis hematológicos (Tabla 26).

Tabla 24. Criterios de Valoración de Eficacia en la Semana 4 (Final del Tratamiento)

	Cambio Medio en ABPM de 24 hr (mmHg)		Cambio Medio en Reposo (mmHg)	
	TAD	TAS	TAD	TAS
El compuesto de fórmula I 200 mg (n=35)	-9,3 ^a	-12,2 ^a	-10,5 ^b	-16,9 ^b
El compuesto de fórmula I 500 mg (n=33)	-10,1 ^a	-14,8 ^a	-9,8 ^b	-17,3 ^b
Placebo (n=25)	+0,3	-0,4	+1,6	-4,2

^a P < 0,001 para cada dosis del compuesto de fórmula I frente al placebo.
^b P < 0,001 para cada dosis del compuesto de fórmula I frente al placebo.

	Placebo N=36 n (%)	El compuesto de fórmula I	
		200 mg (N=39) n (%)	500 mg (N=38) n (%)
Al menos un EA	9 (25,0)	8 (20,5)	10 (26,3)
Musculoesquelético	4 (11,1)	1 (2,6)	2 (5,3)
Edema Periférico	1 (2,8)	0	1 (2,6)
Taquicardia	1 (2,8)	0	0
Cefalea	3 (8,3)	2 (5,1)	1 (2,6)
Confusión/ansiedad/nerviosismo	3 (8,3)	0	0
Respiratorio	2 (5,6)	0	3 (7,9)
Náuseas/gastritis	1 (2,8)	2 (5,1)	1 (2,6)
Eccema	0	1 (2,6)	0

Hematología			
	Placebo (N = 36)	El Compuesto de fórmula I	
		200 mg (N=39)	500 mg (N=38)
Cambio medio de Hb (g/dL) desde el valor inicial	< +0,1	-0,5	-0,7
Cambio medio de Ht (%) desde el valor inicial	+0,3	-1,7	-2,2
Funciones Hepáticas			
	Placebo (N = 36)	El Compuesto de fórmula I	
		200 mg (N=39)	500 mg (N=38)
Cambio Medio de ALT (U/L) desde el valor inicial	+2,9	-1,5	-0,9
Cambio Medio de AST (U/L) desde el valor inicial	+1,9	-0,9	-1,2
Cambio Medio de γ GT (U/L) desde el valor inicial	+3,4	+0,3	+0,8

Ejemplo 14

5 El ensayo de Fase IIb se inició con un periodo de preinclusión con placebo de 4 semanas, y se aleatorizaron 261
 10 pacientes cualificados con TAS/TAD dentro del intervalo de 140-179/90-109 mmHg con el compuesto de fórmula I a
 200 mg, 400 mg, 800 mg, irbesartan a 300 mg, o placebo, tomados a diario por la mañana durante 12 semanas. Se
 estudiaron los criterios clave de valoración de la eficacia de TAS, TAD en reposo y % de pacientes con TA de control
 (<140/90 mmHg), y todos los parámetros de seguridad habituales. Los resultados mostraron que cada dosis del
 compuesto de fórmula I exhibió una disminución de TA mayor estadísticamente dependiente de la dosis en TAS y
 TAD ($p < 0,001$), y en TA de control ($p < 0,0013$) que con el placebo. La eficacia del compuesto de fórmula I 200 mg
 fue similar a irbesartan, 400 mg alcanzaron un control mejor de TA que irbesartan ($p < 0,05$), y a 800 mg fue
 estadísticamente superior a irbesartan en todos los criterios de valoración como se demuestra en la Tabla 27. El
 inicio de la acción del compuesto de fórmula I fue rápido en 4 horas y la eficacia se sostuvo a lo largo de 12
 15 semanas.

Tabla 27. Criterios de Valoración de Eficacia en la Semana 12 (Final del Tratamiento)

	Cambio medio de TAS (mmHg)	Cambio medio de TAD (mmHg)	% de Pac. que Alcanzaron el Objetivo (< 140/90 mmHg)
El compuesto de fórmula I 200 mg (n=58)	-13,2	-7,2	36,2%
El compuesto de fórmula I 400 mg (n=58)	-14,2	-9,2	51,9% ^b
El compuesto de fórmula I 800 mg (n=28)	-23,4 ^a	-14,3 ^a	61,5% ^a
Irbesartan 300 mg (n=58)	-10,7	-7,1	31,5%
Placebo (n=59)	1,8 ^b	0,2 ^b	9,3% ^c

^a P < 0,05 frente a irbesartan.

^b P < 0,001 para cada dosis del compuesto de fórmula I frente al placebo.

^c P=0,0013 para el compuesto de fórmula I a 200 mg frente al placebo; P < 0,001 para el compuesto de fórmula I a 400 mg frente al placebo y 800 mg frente al placebo.

5

No se informaron eventos adversos graves (EAGs) durante el tratamiento activo (Tabla 28). No hubo cambios notables observados en los ensayos de la función hepática (Tabla 29), creatinina, nitrógeno ureico y signos vitales. En conclusión, el compuesto de fórmula I es un agente nuevo, extremadamente potente, con un mecanismo de acción doble, que promete ser un tratamiento importante de la nefropatía diabética, la hipertensión arterial crónica o persistente, la hipertensión y otras enfermedades.

Tabla 28. EAs Más Frecuentes (≥5%) en Fase IIb Durante el Tratamiento, n (%)

Término/Abrev. SOC Preferido	Placebo (n = 59)	El Compuesto de fórmula I			Irbesartan 300 mg (n=58)
		200 mg (n = 58)	400 mg (n = 58)	800 mg (n = 28)	
Cefalea/Nerv.	10 (16,9)	0	3 (5,2)	2 (7,1)	4 (6,9)
Edema periférico/Genrl.	1 (1,7)	2 (3,4)	4 (6,9)	3 (10,7)	2 (3,4)
Mareo/Nerv.	2 (3,4)	0	2 (3,4)	3 (10,7)	2 (3,4)
Fatiga/Genrl.	1 (1,7)	0	4 (6,9)	0	3 (5,2)
Migraña/Gastr.	3 (5,1)	0	2 (3,4)	0	2 (3,4)
Diarrea/Gastr.	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (7,1)	1 (1,7)
Dolor abdominal/Gastr.	1 (1,7)	1 (1,7)	0	2 (7,1)	0
Infección del tracto urinario/Infec.	3 (5,1)	0	0	1 (3,6)	0

Tabla 29. Fase IIb: Ensayos de la Función Hepática

	Placebo	El Compuesto de fórmula I			Irbesartan 300 mg
		200 mg	400 mg	800 mg	
Cambio Medio de ALT (U/L) desde el valor inicial	2,4	-0,4	-3,2	-7,3	0,2
Cambio Medio de AST (U/L) desde el valor inicial	1,7	-1,2	-1,5	-5,4	0,1

10

Ejemplo 15

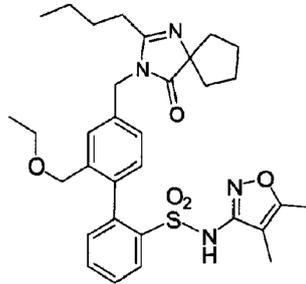
El estudio comienza con pacientes cualificados con nefropatía diabética. Se pueden llevar a cabo análisis y

5 determinaciones de cribado a lo largo de un periodo de no más de 2 semanas. Tras el cribado, todos los pacientes elegibles se someterán a un periodo de preinclusión con placebo de 4 semanas para asegurar que la tensión arterial inicial permanece estable y continúa cumpliendo los criterios de elegibilidad para la aleatorización. Los pacientes elegibles se aleatorizan para asignarlos al compuesto de fórmula I: 200 mg, 400 mg, o 800 mg; irbesartan 300 mg; o placebo, tomados a diario durante 12 semanas. Se estudian los criterios clave de valoración de la eficacia de TA sistólica, TA diastólica en reposo y % de pacientes con TA de control (<140/90 mmHg), y todos los parámetros de seguridad habituales. Se registran los cambios desde el valor inicial hasta la medida final en el curso del tratamiento.

10 Se espera que el tratamiento con cada dosis del compuesto de fórmula I de un sujeto humano, por ejemplo un sujeto humano que tiene nefropatía diabética, exhiba una disminución de TA mayor estadísticamente dependiente de la dosis de TAS y TAD, y en TA de control que con el placebo e irbesartan.

REIVINDICACIONES

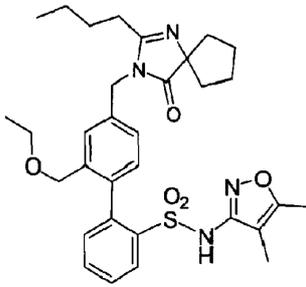
1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis.

2. El uso de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la glomeruloesclerosis.