

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 509**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2003** **E 10186086 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 2295055**

54 Título: **(+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona: métodos de uso y composiciones del mismo**

30 Prioridad:

20.03.2002 US 366515 P

07.01.2003 US 438450 P

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

13.10.2017

73 Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)

86 Morris Avenue

Summit New Jersey 07901, US

72 Inventor/es:

SCHAFER, PETER H.;

MULLER, GEORGE W.;

MAN, HON-WAH y

GE, CHUANSHENG

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 2 637 509 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

(+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona: métodos de uso y composiciones del mismo

1. Campo de la invención

- 5 La invención se refiere al enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona para usar en un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide.

2. Antecedentes de la invención

10 El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina que es liberada principalmente por fagocitos mononucleares como respuesta a inmunoestimuladores. El TNF- α es capaz de potenciar la mayoría de los procesos celulares, tales como diferenciación, reclutamiento, proliferación y degradación proteolítica. A bajos niveles, el TNF- α confiere protección frente a agentes infecciosos, tumores y lesión de los tejidos. Pero el TNF- α también tiene un papel en muchas enfermedades. Cuando se administra a mamíferos o seres humanos, el TNF- α causa o agrava la inflamación, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuestas en fase aguda similares a las observadas durante infecciones agudas y estados de choque. La producción potenciada o no regulada de TNF- α ha estado implicada en varias enfermedades y afecciones médicas, por ejemplo, cánceres, tales como tumores sólidos y tumores nacidos en la sangre; enfermedad cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva; y enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

20 El adenosín monofosfato 3',5'-cíclico (AMPC) también tiene un papel en muchas enfermedades y afecciones, tales, pero no limitadas a, asma e inflamación y otras afecciones (Lowe y Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Se ha mostrado que la elevación del AMPC en los leucocitos inflamatorios inhibe su activación y la subsiguiente liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo el TNF- α y NF- κ B. Los niveles aumentados de AMPC también conducen a la relajación del músculo liso de las vías aéreas.

25 Se cree que el principal mecanismo celular para la inactivación del AMPC es la ruptura de AMPC por una familia de isoenzimas a las que se denomina nucleótido fosfodiesterasas cíclicas (PDE, en sus siglas en inglés) (Beavo y Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Hay once familias de PDE conocidas. Está reconocido, por ejemplo, que la inhibición de PDE tipo IV es particularmente eficaz tanto en la inhibición de la liberación de mediador inflamatorio como en la relajación del músculo liso de las vías aéreas (Verghese, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 272(3), 1313-1320, 1995). Por lo tanto, los compuestos que inhiben la PDE4 (PDE IV) específicamente, pueden inhibir la inflamación y ayudar a la relajación del músculo liso de las vías aéreas con un mínimo de efectos secundarios no deseados, tales como efectos cardiovasculares o antiplaquetarios. Los inhibidores de la PDE4 actualmente usados adolecen de acción selectiva a dosis terapéuticas aceptables.

35 El cáncer es una enfermedad particularmente devastadora, y los aumentos en sangre de los niveles de TNF- α están implicados en el riesgo y la extensión del cáncer. Normalmente, en sujetos sanos, las células cancerosas dejan de sobrevivir en el sistema circulatorio, siendo una de las razones que el revestimiento de los vasos sanguíneos actúa como una barrera para la extravasación de la célula tumoral. Pero se ha mostrado que los niveles aumentados de citocinas aumentan sustancialmente la adhesión de las células cancerosas al endotelio *in vitro*. Una explicación es que las citocinas, tales como TNF- α , estimulan la biosíntesis y expresión de un receptor de la superficie celular llamado ELAM-1 (molécula de adhesión de leucocitos al endotelio). El ELAM-1 es un miembro de una familia de receptores de adhesión de células que dependen del calcio, conocida como LEC-CAMs, que incluye LECAM-1 y GMP-140. Durante la respuesta inflamatoria, el ELAM-1 sobre las células endoteliales funciona como un "receptor de migración dirigida" para los leucocitos. Recientemente, se ha mostrado que el ELAM-1 sobre las células endoteliales media en la adhesión aumentada de las células de cáncer de colon al endotelio tratado con citocinas (Rice et al., 1989, *Science* 246:1303-1306).

45 Las enfermedades inflamatorias tales como la artritis, las afecciones relacionadas (por ejemplo, osteoartritis y artritis reumatoide), la enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), sepsis, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y las enfermedades pulmonares inflamatorias crónicas también son indisposiciones extendidas y problemáticas. El TNF- α tiene un papel central en la respuesta inflamatoria y la administración de sus antagonistas bloquea las respuestas crónica y aguda en modelos animales de enfermedad inflamatoria.

50 La producción potenciada o no regulada de TNF- α ha estado implicada en enfermedades víricas, genéticas, inflamatorias, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de resorción del hueso; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; choque séptico; sepsis; choque endotóxico; choque hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión por reperfusión postisquémica; meningitis; psoriasis; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo de injerto; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoide; afecciones artríticas, tales como artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad intestinal inflamatoria; esclerosis múltiple; lupus sistémico eritematoso; ENL en lepra; lesiones por radiación; asma y lesión alveolar por hiperoxia. Tracey et al., 1987, *Nature*

330:662-664 y Hinsaw et al., 1990, *Circ. Shock* 30:279-292 (choque endotóxico); Dezube et al., 1990, *Lancet*, 335:662 (caquexia); Millar et al., 1989, *Lancet* 2:712-714 y Ferrai-Baliviera et al., 1989, *Arch. Surg.* 124:1400-1405 (síndrome de dificultad respiratoria del adulto); Bertolini et al., 1986, *Nature* 319:516-518; Johnson et al., 1989, *Endocrinology* 124:1424-1427, Holler et al., 1990, *Blood* 75:1011-1016 y Grau et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 320:1586-1591 (enfermedades de resorción del hueso); Pignet et al., 1990, *Nature*, 344:245-247, Bissonnette et al., 1989, *Inflammation* 13:329-339, y Baughman et al., 1990, *J. Lab. Clin. Med.* 115:36-42 (enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas); Elliot et al., 1995, *Int. J. Pharmac.* 17:141-145 (artritis reumatoide); von Dulleman et al., 1995, *Gastroenterology*, 109:129-135 (enfermedad de Crohn); Duh et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86:5974-5978, Poll et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:782-785, Monto et al., 1990, *Blood* 79:2670, Clouse et al., 1989, *J. Immunol.* 142, 431-438, Poll et al., 1992, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197, Poli et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:782-784, Folks et al., 1989, *PNAS* 86:2365-2368 (VIH e infecciones oportunistas que proceden del VIH).

Los compuestos farmacéuticos que pueden bloquear la actividad o inhibir la producción de ciertas citocinas, incluyendo el TNF- α , pueden ser agentes terapéuticos beneficiosos. Muchos inhibidores de molécula pequeña han mostrado una capacidad para tratar o impedir las enfermedades inflamatorias implicadas por TNF- α (para una revisión, véase el trabajo de Lowe, 1998 *Exp. Opin. Ther. Patents* 8:1309-1332). Una de tales clases de moléculas son las fenetilsulfonas sustituidas descritas en el documento de patente de Estados Unidos número 6.020.358.

3. Compendio de la invención

Esta invención se refiere a (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide. Además, la descripción se refiere a métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos que emplean un enantiómero de un compuesto de fenetilsulfona sustituido y sales, hidratos, solvatos y polimorfos del mismo, farmacéuticamente aceptables, y métodos para reducir el nivel de citocinas y sus precursores en mamíferos. La descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un enantiómero de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La descripción se refiere adicionalmente a un enantiómero de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona sustancialmente exento de su otro enantiómero.

Se cree que el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona tiene una mayor potencia y otros beneficios en comparación con su racemato — 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona.

La descripción incluye el uso del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de la producción de TNF- α en mamíferos. En ciertas realizaciones, este tratamiento incluye la reducción o evitación de efectos adversos. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, cánceres, incluyendo pero no limitados a, cáncer de cabeza, tiroides, cuello, ojo, piel, boca, garganta, esófago, pecho, hueso, sangre, médula ósea, pulmón, colon sigmoideo, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, adrenal, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, corazón y combinaciones de los mismos. Cánceres específicos que pueden ser tratados por este método son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.

La descripción también incluye el uso del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardíacas, que incluyen pero no se limitan a insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis vírica aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio.

La descripción también incluye el uso del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona para tratar enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4. Los compuestos y composiciones de la invención pueden ser útiles para tratar o prevenir la artritis reumatoide.

En todavía otro aspecto el enantiómero (+) estereoméricamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona también es útil en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas o los síntomas de infecciones microbianas, que incluyen pero no se limitan a infecciones bacterianas, infecciones micóticas, malaria, infecciones micobacterianas e infecciones oportunistas resultantes de VIH.

La invención incluye además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria única que comprenden (+) 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente puro y polimorfos, sales, hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto distinto, la descripción incluye el enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona.

En un aspecto adicional, la descripción incluye un método para producir un enantiómero estereoméricamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona que comprende poner en contacto 1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etilamina con un aminoácido quiral y poner en contacto el producto de la primera etapa con N-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-4-il)-acetamida. En un aspecto relacionado, la descripción

incluye una sal quiral de 1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etilamina.

3.1. Breve descripción de las figuras

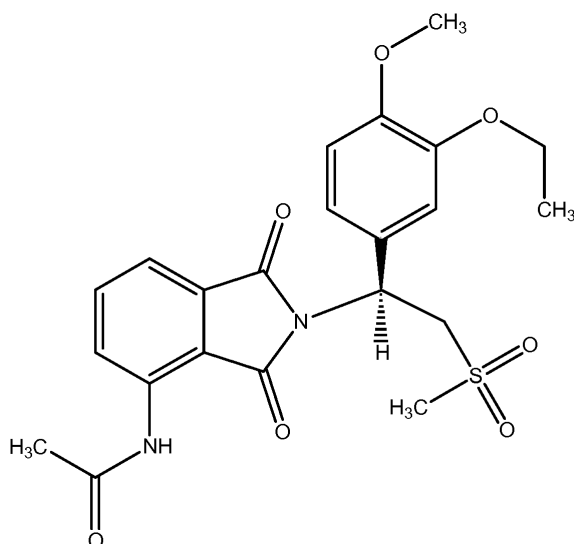
La FIG. 1 ilustra la preparación del enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoinindolin-1,3-diona.

- 5 La FIG. 2 ilustra el efecto del enantiómero de la invención sobre neutrofilia inducida por LPS en los pulmones de hurones conscientes.

3.2. Definiciones

Tal y como se usa en esta memoria, la expresión "Compuesto A" se refiere a la forma estereoméricamente pura de (+) 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoinindolin-1,3-diona que sale de una columna de HPLC aproximadamente a los 25,4 minutos cuando esa columna es una columna de HPLC quiral Ultron Chiral ES-OVS de 150 mm x 4,6 mm (Agilent Technology), el eluyente es 15:85 etanol:KH₂PO₄ 20 mM a pH 3,5, y la longitud de onda de observación es 240 nm. El espectro de ¹H RMN del Compuesto A es sustancialmente el siguiente: δ(CDCl₃): 1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82-8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H). El espectro de ¹³C RMN del Compuesto A es sustancialmente el siguiente: δ(DMSO-d₆): 14,66, 24,92, 41,61, 48,53, 54,46, 55,91, 64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48. El Compuesto A disuelto en metanol también rota el plano de la luz polarizada en la dirección (+).

Sin estar limitados por la teoría, se cree que el Compuesto A es S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoinindolin-1,3-diona}, que tiene la siguiente estructura:



Tal y como se usa en esta memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente un ser humano.

Tal y como se usa en esta memoria, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables apropiadas para el compuesto de la presente invención incluyen sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas hechas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, ácido tartárico y ácido p-toluensulfónico. Ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Ejemplos de sales específicas por lo tanto incluyen sales de hidrócloruro y de mesilato.

Tal y como se emplea en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos del Compuesto A que incluyen restos biohidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de

fosfato biohidrolizables. Los profármacos se pueden preparar normalmente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por 1 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff compilador, 5ª ed. 1995).

Tal y como se emplea en este documento y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que o bien: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo, pero *in vivo* se convierte en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen pero no están limitados a ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiacilo, alquil ésteres de alquil acilamino y ésteres de colina. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas de poliéter.

Tal y como se emplea en este documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que está substancialmente exenta de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente exenta del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales, estará sustancialmente exenta de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto típico estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal y como se emplea en este documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enantioméricamente pura" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Tal y como se emplea en este documento, la expresión "efectos adversos" incluye, pero no se limita a toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, incrementos en los tiempos de sangrado debido a, por ejemplo, trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náuseas, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extrapiramidales, acatisia, cardiotoxicidad incluyendo alteraciones cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en el suero. La expresión "toxicidades gastrointestinales" incluye pero no se limita a erosiones y úlceras gástricas e intestinales. La expresión "toxicidad renal" incluye pero no se limita a afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Tal y como se emplea en este documento y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "reducir o evitar los efectos adversos" y "que reduce o evita los efectos adversos" significan la reducción de la gravedad de uno o más efectos adversos, tal y como se han definido en este documento.

Cabe señalar que si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se concede más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita o punteadas, la estructura o la porción de la estructura se debe interpretar como que incluye todos los estereoisómeros de la misma.

4. Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere al Compuesto A estereoméricamente puro, que es (+) 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona o polimorfos, sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo para usar en un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide. Además, la descripción se refiere a métodos que emplean, y composiciones que comprenden el Compuesto A estereoméricamente puro A. Por ejemplo, la descripción incluye el uso *in vitro* e *in vivo* del Compuesto A y la incorporación del Compuesto A en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria únicas, útiles en el tratamiento y la prevención de una variedad de enfermedades y trastornos. Las enfermedades y trastornos que son mejorados por la reducción de los niveles de TNF- α o la inhibición de PDE4 son bien conocidos en la técnica y se describen en este documento. Métodos específicos descritos en esta memoria reducen o evitan los efectos adversos asociados con compuestos utilizados como inhibidores de TNF- α . Otros métodos específicos reducen o evitan los efectos adversos asociados con el uso de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona racémica.

Los métodos específicos descritos en la presente memoria incluyen métodos de tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos, que incluyen pero no se limitan a, cánceres de tumor sólido, cánceres transmitidos por

sangre y enfermedades inflamatorias.

Las formas farmacéuticas y de dosificación de la invención que comprenden el Compuesto A o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar en los métodos de la invención.

5 Sin estar limitado por una teoría, se cree que el Compuesto A puede inhibir la producción de TNF- α . En consecuencia, un primer aspecto de la descripción se refiere a un método para inhibir la producción de TNF- α que comprende poner en contacto una célula que muestra una producción anormal de TNF- α con una cantidad eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro, o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto particular, la descripción se refiere a un método para inhibir la producción de TNF- α que
10 comprende poner en contacto una célula de mamífero que muestra una producción anormal de TNF- α , con una cantidad eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

La descripción también se refiere a un método de tratamiento o prevención de trastornos que mejoran con la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente, que comprende administrar a un paciente que requiere tal
15 tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratamiento o prevención del cáncer, que incluye pero no se limita a tumor sólido, tumor transmitido por sangre, leucemias y, en particular, mieloma múltiple en un paciente que comprende la administración a un paciente que requiere tal tratamiento o prevención, de una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en particular en donde el paciente es un mamífero.

En otro aspecto, la descripción se refiere a un método para inhibir PDE4, que comprende poner en contacto PDE4 con una cantidad eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la descripción se refiere a un método para controlar los niveles de AMPc en una célula que
25 comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. Tal y como se emplea en este documento, la expresión "controlar los niveles de AMPc" incluye la prevención o reducción de la tasa de degradación de adenosín monofosfato 3',5'-cíclico (AMPc) en una célula o aumentar la cantidad de adenosín monofosfato 3',5'-cíclico presente en una célula, preferiblemente una célula de mamífero, más preferiblemente una célula humana. En
30 un método particular, la tasa de degradación del AMPc se reduce en aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200 o 500 por ciento, en comparación con la tasa en células comparables que no se han puesto en contacto con un compuesto para usar en la invención.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 en un paciente, que comprende administrar a un paciente que requiera un
35 tratamiento o prevención de este tipo, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. Los trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen, pero no se limitan a, asma, inflamación (p. ej., inflamación debida a reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias pulmonares agudas o crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Bechet o
40 colitis.

Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratamiento o prevención de la depresión, asma, inflamación (p. ej., dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad
45 inflamatoria de la piel, inflamación debida a reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias crónicas o pulmonares, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis en un paciente, que comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable; en particular en donde el
paciente es un mamífero.

Un aspecto distinto de la descripción incluye métodos de tratamiento o prevención de síndrome mielodisplásico (MDS), que comprenden administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento o prevención, una cantidad
50 terapéutica o profilácticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o una sal, solvatos o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. MDS se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. MDS se caracteriza por una médula celular con alteración de la morfología y la maduración (dismielopoyesis), citopenias de la sangre periférica y un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, que es el
55 resultado de una producción ineficaz de células sanguíneas. Véase, Te Merck Manual 953 (17ª ed. 1999) y List et al., 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424.MDS

Un aspecto distinto de la descripción incluye métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad mieloproliferativa (MPD), que comprende administrar a un paciente que requiere dicho tratamiento o prevención, una

cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. Una enfermedad mieloproliferativa (MPD) se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por anomalías clónicas de la célula madre hematopoyética. Véase, p. ej., *Current Medical Diagnosis & Treatment*, págs. 499 (37ª ed., Tierney et al. compilador, Appleton & Lange, 1998).

La descripción también incluye un método de tratamiento, prevención o control del síndrome de dolor regional complejo, que comprende administrar a un paciente que requiere tal tratamiento, prevención o control, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable. En una realización específica, la administración es antes, durante o después de una cirugía o fisioterapia dirigida a reducir o evitar un síntoma del síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

En los métodos particulares descritos en esta memoria, el Compuesto A estereoméricamente puro, o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, se administra conjuntamente con al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, fármacos contra el cáncer, antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestionantes.

4.1 SÍNTESIS Y PREPARACIÓN

La 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl-etil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona racémica se prepara fácilmente usando los métodos del documento de patente de Estados Unidos nº 6.020.358.

El Compuesto A se puede aislar del compuesto racémico por métodos conocidos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, la formación de sales quirales y el uso de cromatografía quiral o líquida de alta resolución "HPLC" y la formación y cristalización de sales quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962) y Wilen S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

En un método específico, el Compuesto A se sintetiza a partir de anhídrido 3-acetamidofáltico y una sal de aminoácido quiral de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina. Las sales de aminoácido quiral de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina incluyen, pero no se limitan a, sales formadas con los isómeros L de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina, ornitina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminopropiónico, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, sarcosina, citrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina y N-acetil-leucina. Una sal de aminoácido quiral específica es la sal (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina N-acetil-L-leucina, mediante la resolución de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina y N-acetil-L-leucina en metanol.

4.2 MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La descripción incluye métodos de tratamiento y prevención de enfermedades o trastornos que mejoran con la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente, que comprenden administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los trastornos que mejoran con la inhibición de TNF- α incluyen, pero no se limitan a: enfermedad cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de alotrasplante de corazón e infarto de miocardio; tumores sólidos, que incluyen pero no se limitan a, sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de células pequeñas de pulmón, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; y tumores nacidos en la sangre que incluyen pero no se limitan a, leucemia linfoblástica aguda "LLA", leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mieloblástica aguda "LMA", leucemia promielocítica aguda "LPA", leucemia monoblástica aguda, eritroleucemia aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "LMC", leucemia linfocítica crónica "LLC", leucemia de células pilosas, mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielógena, linfocítica y mielocítica.

Los métodos específicos descritos en esta memoria comprenden además la administración de un agente terapéutico

adicional (es decir, un agente terapéutico que no sea el Compuesto A). Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no están limitados a fármacos contra el cáncer tales como, pero limitados a: agentes alquilantes, mostazas de nitrógeno, etileniminas, metilmelaminas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa y vacunas contra el cáncer.

Agentes terapéuticos adicionales específicos incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; sodio fosfato de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; ioplatina; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de meclormetina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatina; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfíromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulfofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatino; clorhidrato de zorubicina. Otros fármacos contra el cáncer incluyen pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de LLA-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminonolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista de D; antagonista de G; antarelix; proteína-1 morfogenéticas anti-dorsalización; antiandrogénico, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplasstín; oligonucleótidos antisentido; glicinato de adifolicina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados betalactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CaRN 700; inhibidor de la viruela de cartílago; carzelesina; inhibidores de la cinasa de caseína (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexfosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebeleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilén bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento-1 similar a insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina;

lenograstim; sulfato de lentinano; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo lineal de poliamina; péptido disacárido lipofílico; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofillina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas matricial; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario despareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gene de resistencia a multifármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorrubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; nitróxido antioxidante; nitulina; O6-benzilguanina; octreotida; okicerona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocinas oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino, complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de fosforilasa de nucleósido de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogetimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcifitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína que se une a antígeno de cadena sencilla; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína que se une a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división celular de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista superactivo del péptido intestinal vasoactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodida tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro titanoceno; topsentina; toremifeno; factor totipotente de células madre; inhibidores de la traducción; tretinoina; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de cinasa de tirosina; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimálamero de zinostatina.

La descripción incluye además un método de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos que mejoran con la inhibición de PDE4 en un paciente que comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A estereoméricamente puro o un profármaco, metabolito, polimorfo, sal, hidrato o clatrato del mismo farmacéuticamente aceptable. Los trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen, pero no se limitan a, asma, inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aguda, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica o aguda, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Bechet, colitis, colitis ulcerosa y artritis o inflamación debida a reperusión. En una realización, la enfermedad o el trastorno que se va a tratar o prevenir es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Métodos específicos descritos en esta memoria pueden implicar la administración de un agente terapéutico adicional tal como: pero no limitado a, fármacos antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestivos. Ejemplos de estos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a: antihistamínicos que incluyen pero no se limitan a, etanolaminas, etilenediaminas, piperazinas y fenotiazinas; fármacos antiinflamatorios; AINES, que incluyen pero no se limitan a, aspirina, salicilatos, paracetamol, indometacina, sulindac, etodolac, fenamatos, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, derivados de pirazolón; y esteroides que incluyen pero no se limitan a, esteroides corticales y esteroides adrenocorticales.

Los métodos específicos descritos en este documento evitan o reducen las interacciones entre fármacos y otros efectos adversos asociados con agentes utilizados en el tratamiento de tales trastornos, incluyendo feniletilsulfonas sustituidas racémicas. Sin estar limitado por ninguna teoría, el Compuesto A estereoméricamente puro puede

proporcionar una eficacia terapéutica mejorada globalmente, o un índice terapéutico, frente a la 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona racémica. Por ejemplo, una cantidad más pequeña del fármaco se puede administrar en algunas circunstancias para alcanzar el mismo nivel de eficacia.

Tal como se ha indicado anteriormente, el compuesto activo para usar en la invención (es decir, el Compuesto A) se puede utilizar en el tratamiento o la prevención de una amplia gama de enfermedades y afecciones. Sin embargo, la magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un determinado ingrediente activo para usar en la invención, para el tratamiento agudo o crónico de una enfermedad o afección puede variar con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección y la ruta por la que se administra el ingrediente activo. La dosis y tal vez la frecuencia de la dosis, también varían según la edad, el peso corporal y la respuesta de cada paciente. Los regímenes de dosificación apropiados pueden ser fácilmente seleccionados por los expertos en la técnica, teniendo en consideración tales factores. En general, el intervalo de dosis diaria recomendada para las afecciones descritas en esta memoria, se encuentra dentro del intervalo desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, proporcionados como una dosis única una vez al día, preferentemente como dosis divididas a lo largo de un día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. En concreto, un intervalo de dosis diaria debe ser desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más concretamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En concreto, la dosis diaria puede administrarse en formas de dosificación de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg o 100 mg. En el tratamiento del paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis inferior, tal vez desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg y aumentarla si es necesario hasta desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg por día en una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta general del paciente. Alternativamente, la dosis diaria es de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg.

Puede ser necesario utilizar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en esta memoria en algunos casos, como será evidente para los expertos con habilidad ordinaria en la técnica. Además, se observa que el médico clínico o de cabecera sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad profilácticamente eficaz" y "cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz", tal y como se emplean en esta memoria, incluyen las cantidades de dosificación descritas anteriormente y las pautas de frecuencia de la dosis. Diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes enfermedades y afecciones, como es conocido por los expertos ordinarios en la técnica. Asimismo, cantidades suficientes para tratar o evitar tales trastornos pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir efectos adversos asociados con 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolin-1,3-diona racémica, también se incluyen en las cantidades de dosificación descritas anteriormente y las pautas de frecuencia de la dosis.

4.3 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria que comprenden el Compuesto A, o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide, se encuentran abarcadas por la invención. Las formas de dosificación individuales de la invención pueden adecuadas para administración oral, a través de la mucosa (incluyendo rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección de bolo, intraarterial o intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal o tópica.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden Compuesto A estereoméricamente puro o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención también comprenden típicamente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica particular abarcada por esta realización comprende un Compuesto A estereoméricamente puro, o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable y al menos un agente terapéutico adicional. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a: fármacos contra el cáncer y terapias anti-inflamación que incluyen, pero no se limitan a los mencionados en la sección 4.2.

Las formas de dosificación unitarias de la invención son adecuados para administración oral, a través de la mucosa (incluyendo nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica suave; píldoras; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; tiritas; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquida conveniente para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar

formas de dosificación líquida convenientes para la administración parenteral a un paciente.

La composición, la forma y el tipo de formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de la inflamación o un trastorno relacionado puede contener cantidades mayores de uno o varios de los ingredientes activos, que las que comprende una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades menores de uno o varios de los ingredientes activos, que las que comprende una forma de dosificación oral usada en el tratamiento de la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras formas en las que las formas de dosificación específicas abarcadas por la invención variarán de una a otra, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes apropiados son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica, y en esta memoria se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes apropiados. Si un excipiente particular es apropiado para la incorporación en una composición farmacéutica o una forma de dosificación depende de varios factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, el modo en que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación oral tales como comprimidos, pueden contener excipientes no apropiados para el uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación.

Las composiciones exentas de lactosa de la invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y están listados, por ejemplo, en la U.S. Pharmacopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones exentas de lactosa comprenden un ingrediente activo, un ligante/carga y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación exentas de lactosa preferidas comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

Esta invención incluye además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio para simular un almacenamiento a largo plazo, con el fin de determinar características tales como la vida útil de almacenamiento o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª ed. Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia puesto que la hidratación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad y condiciones de baja humedad o baja hidratación. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se supone un contacto sustancial con la hidratación y/o humedad durante la fabricación, envasado y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debería prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales conocidos que evitan la exposición al agua, de forma que se pueden incluir en kits formularios apropiados. Ejemplos de un envasado apropiado incluyen, pero no se limitan a, hojas metálicas herméticamente cerradas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases blíster y presentación entre dos hojas.

La invención incluye además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, a los que se hace referencia en esta memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

Igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero no limitados a, la vía a través de la cual se administra a los pacientes. Sin embargo, las dosificaciones típicas de la invención comprenden Compuesto A, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable, está dentro del intervalo desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día, administrada como una única dosis una vez al día por la mañana, pero preferiblemente como dosis divididas a lo largo del día, tomadas con alimento. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debería ser desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. Al controlar al paciente, la terapia debería iniciarse a una dosis más baja, quizás aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 25 mg, y ser aumentada si fuera necesario hasta aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día, como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

4.3.1. FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral, se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero no limitadas a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y se pueden preparar por métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase generalmente *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral típicas de la invención se preparan combinando el (los) ingrediente(s) activo(s) en una mezcla por adición íntima con al menos un excipiente según técnicas de formulación farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden estar en una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes apropiados para uso en formas de dosificación líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes apropiados para uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas o comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes y agentes disgregantes.

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

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

Ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, pero no se limitan a, ligantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los ligantes apropiados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto pulverizado, goma de guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, nº 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

Ejemplos de cargas apropiadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en esta memoria incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa pulverizada, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El ligante o la carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o la forma de dosificación.

Las formas apropiadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 Y AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un ligante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de bajo contenido de humedad apropiados incluyen AVICEL-PH-103® y Starch 1500 LM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar en el almacenamiento, mientras que aquellos que contengan demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por tanto, para formar las formas de dosificación oral sólidas de la invención debería usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado elevada ni demasiado poca para alterar negativamente la liberación de los ingredientes activos. La cantidad de disgregante usada varía basada en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para las personas con una experiencia normal en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilín potásico, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, almidón

pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus mezclas.

Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, aceite mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, y sus mezclas. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Siloid (AEROSIL 200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. Cuando se utiliza, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

4.3.2 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA

Los ingredientes activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son muy conocidos por las personas con experiencia normal en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos de patente de Estados Unidos nº 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123, 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada apropiadas conocidas por personas con experiencia normal en la técnica, incluyendo las descritas en esta memoria, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. La invención, por lo tanto, abarca formas de dosificación unitarias apropiadas para administración oral, tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos de gelatina, y comprimidos oblongos que están adaptadas para una liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre la conseguida por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en tratamientos médicos se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar el estado de salud en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida y conformidad mejorada del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de comienzo de acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco y, por lo tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un extenso periodo de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe liberar desde la forma de dosificación a una velocidad que sustituya la cantidad de fármaco que está siendo metabolizada y excretada del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular mediante diversas condiciones, incluyendo, pero no limitándose a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.3.3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERAL

Las formas de dosificación parenteral pueden ser administradas a los pacientes por diferentes vías incluyendo, pero no limitadas a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración evita típicamente las defensas naturales del paciente contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no están limitadas a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden utilizar para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, inyección de Ringer lactado; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en esta memoria también pueden ser incorporados en las formas de dosificación parenteral de la invención.

4.3.4. FORMAS DE DOSIFICACIÓN TRANSDÉRMICA, TÓPICA Y MUCOSA

Las formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa de la invención incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, espráis, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4ª ed., Lea y Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para el tratamiento de tejidos de la mucosa en la cavidad oral pueden ser formuladas como enjuagues bucales o geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmica incluyen el "tipo depósito" o "tipo matriz", que se puede aplicar a la piel y usar durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden ser usados para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa incluidos en esta invención, son bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica y dependen del tejido particular al que se va a aplicar una determinada composición farmacéutica, o forma de dosificación. Con ello en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para crear lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Se pueden añadir también hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación, si se desea. Ejemplos de estos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16ª y 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, pueden utilizarse componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con ingredientes activos descritos en esta invención. Por ejemplo, se pueden utilizar potenciadores de la penetración para ayudar en la entrega de los ingredientes activos en el tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; varios alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetil formamida; polietilenglicol; pirrolidonas como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (povidona, polividona); urea; y varios ésteres de azúcar hidrosolubles o insolubles como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

El pH de una composición farmacéutica o una forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o la forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar la entrega de uno o más ingredientes activos. Del mismo modo, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o la tonicidad se puede ajustar para mejorar la entrega. Compuestos tales como estearatos pueden añadirse también a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para modificar ventajosamente la hidrofilia o la lipofilia de uno o más ingredientes activos con el fin de mejorar la entrega. En este sentido, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulgente o tensioactivo y como un agente de mejora de la entrega o mejora de la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos, se puede utilizar para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

4.3.5. KITS

Típicamente, los ingredientes activos para usar en la invención preferentemente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. Esta invención abarca por lo tanto kits que, cuando son utilizados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades adecuadas de ingredientes activos a un paciente.

Un kit típico de la invención comprende una forma de dosificación unitaria del Compuesto A, o una sal, solvato, hidrato o polimorfo del mismo farmacéuticamente aceptable y una forma de dosificación unitaria de un segundo ingrediente activo. Ejemplos de segundos ingredientes activos incluyen, pero no se limitan a, los mencionados en la sección 4.2 anterior.

Los kits de la invención pueden comprender adicionalmente dispositivos que se utilizan para administrar el o los ingredientes activos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringuillas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits de la invención pueden comprender además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en forma sólida que debe ser reconstituido para una administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo se puede disolver para formar una solución estéril exenta de partículas que es conveniente para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección de Ringer lactado; vehículos miscibles en agua, tales como pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato bencílico.

5. EJEMPLOS

5.1. EJEMPLO DE REFERENCIA 1: SÍNTESIS DE 2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLIN-1,3-DIONA

Se calentó a reflujo durante 15 h una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletilamina (1,0 g, 3,7 mmol) y anhídrido 3-acetamidofáltico (751 mg, 3,66 mmol) en ácido acético (20 ml). El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un aceite. La cromatografía del aceite resultante proporcionó el producto como un sólido amarillo (1,0 g, 59% de rendimiento): pf 144°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,47 (t, J=7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 3,75 (dd, J=4,4, 14,3 Hz, 1H, CHH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5,87 (dd, J=4,3, 10,5 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 1H, Ar) 7,09-7,11 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J=7 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 8,74 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 9,49 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,61, 24,85, 41,54, 48,44, 54,34, 55,85, 64,43, 111,37, 112,34, 115,04, 118,11, 120,21, 124,85, 129,17, 130,96, 136,01, 137,52, 148,54, 149,65, 167,38, 169,09, 169,40. Análisis calculado para C₂₂H₂₄NO₇S: C, 57,38, H, 5,25, N, 6,08. Encontrado: C, 57,31; H, 5,34; N, 5,83.

5.2. EJEMPLO 2: SÍNTESIS DE (+)2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLIN-1,3-DIONA

Preparación de ácido 3-aminofáltico

Se cargaron Pd al 10%/C (2,5 g), ácido 3-nitroftáltico (75,0 g, 355 mmol) y etanol (1,5 l) en un hidrogenador Parr de 2,5 l, bajo atmósfera de nitrógeno. Se cargó hidrógeno al recipiente de reacción hasta 379,23 kPa (55 psi). La mezcla se agitó durante 13 horas, manteniendo la presión de hidrógeno entre 344,75 y 379,23 kPa (50 y 55 psi). Se liberó el hidrógeno y la mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró *in vacuo*. El sólido resultante se volvió a suspender en éter y se aisló por filtración a vacío. El sólido se secó *in vacuo* hasta un peso constante, dando 54 g (84% de rendimiento) de ácido 3-aminofáltico como un producto amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 3,17 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8-10 (br s, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ: 112,00, 115,32, 118,20, 131,28, 135,86, 148,82, 169,15, 170,09.

Preparación de anhídrido 3-acetamidofáltico

Se equipó un matraz de 1 l, de 3 bocas, de fondo redondo, con un agitador mecánico, termómetro y condensador y se cargó con ácido 3-aminofáltico (108 g, 596 mmol) y anhídrido acético (550 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y adicionalmente hasta 0-5°C durante otra hora. El sólido cristalino se recogió por filtración a vacío y se lavó con éter. El producto sólido se secó *in vacuo* a temperatura ambiente hasta un peso constante, dando 75 g (61% de rendimiento) de anhídrido 3-acetamidofáltico como un producto blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,21 (s, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

Resolución de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina

Se equipó un matraz de 3 l, de 3 bocas, de fondo redondo, con un agitador mecánico, termómetro y condensador y se cargó con 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina (137,0 g, 500 mmol), N-acetil-L-leucina (52 g, 300 mmol) y metanol (1,0 l). La suspensión agitada se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La mezcla agitada se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante otras 3 horas a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con metanol (250 ml). El sólido se secó al aire y después se secó *in vacuo* a temperatura ambiente hasta un peso constante, dando 109,5 g (98% de rendimiento) del producto crudo (85,8% de ee). El sólido crudo (55,0 g) y metanol (440 ml) se llevaron hasta reflujo durante 1 hora, se enfriaron hasta temperatura ambiente y se agitaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con metanol (200 ml). El sólido se secó al aire y después se secó *in vacuo* a 30°C hasta un peso constante, dando 49,6% (90% de recuperación) de sal (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina-N-acetil-L-leucina (98,4% de ee). HPLC quiral (1/99 EtOH/KH₂PO₄ 20 mM a pH 7,0, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technologies, 150 mm x 4,6 mm, 0,5 ml/min, a 240 nm): 18,4 min (isómero S, 99,2%), 25,5 min (isómero R, 0,8%).

Preparación de Compuesto A

Se equipó un matraz de 500 ml, de 3 bocas, de fondo redondo, con un agitador mecánico, termómetro y condensador. El recipiente de reacción se cargó con sal (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina N-acetil-L-leucina (25 g, 56 mmol, 98% de ee), anhídrido 3-acetamidofáltico (12,1 g, 58,8 mmol) y ácido acético glacial (250 ml). La mezcla se puso a reflujo por la noche y después se enfrió hasta <50°C. El disolvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (250 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml x 2), salmuera (250 ml x 2) y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó *in vacuo* y el residuo se recrystalizó en un disolvente binario que contenía etanol (150 ml) y acetona (75 ml). El sólido se aisló por filtración a vacío y se lavó con etanol (100 ml x 2). El producto se secó *in vacuo* a 60°C hasta un peso constante, dando 19,4 g (75% de rendimiento) de (S)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfoniletil)-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona con 98% de ee. La HPLC quiral (15/85 de EtOH/KH₂PO₄ 20 mM a pH 3,5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4,6 mm, 0,4 ml/min, a 240 nm): 25,4 min (isómero S, 98,7%),

29,5 min (isómero *R*, 1,2%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82-8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 14,66, 24,92, 41,61, 48,53, 54,46, 55,91, 64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48.

5 5.3. EJEMPLO 3: INHIBICIÓN DE TNF- α

Ensayo de TNF- α inducido por LPS en sangre completa humana

La capacidad de los compuestos para inhibir la producción de TNF- α inducida por LPS por la sangre completa humana se midió esencialmente como se describe a continuación para el ensayo de TNF- α inducido por LPS en CMSP humanas, excepto que se usó sangre completa recién extraída en vez de CMSP. (George Muller, et al., 1999, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9; 1625-1630). IC_{50} de TNF- α inducido por LPS de sangre humana completa – 294 nM.

Inhibición de TNF- α de suero inducido por LPS en ratón

Se sometieron a ensayo compuestos en este modelo de animal según los métodos previamente descritos (Corral et al., 1996, *Mol. Med.* 2:506-515). Inhibición de TNF- α de suero inducido por LPS en ratón (ED_{50} , mg/kg, p.o.)=0,05.

Producción de TNF- α inducida por LPS

El lipopolisacárido (LPS) es una endotoxina producida por bacterias gram-negativas tales como *E. coli* que induce la producción de muchas citocinas proinflamatorias, incluyendo el TNF- α . En células mononucleadas de sangre periférica (CMSP), el TNF- α producido en respuesta a LPS se obtiene a partir de monocitos, que comprenden aproximadamente 5-20% de las CMSP totales. Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar la capacidad para inhibir la producción de TNF- α inducida por LPS a partir de CMSP como se ha descrito previamente (Muller et al., 1996, *J. Med. Chem.* 39:3238). Las CMSP de donantes normales se obtuvieron por centrifugación de densidad Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EE UU). Las células se cultivaron en RPMI (Life Technologies, Grand Island, NY, EE UU) complementadas con AB 10%±suero humano (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EE UU), 2 mg de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin (Life Technologies).

Se colocaron en placa CMSP (2×10^5 células) en placas de cultivo de tejidos Costar de fondo plano, de 96 pocillos (Corning, NY, EE UU) por triplicado. Las células se estimularon con LPS (Sigma, St. Louis, MO, EE UU) a 100 ng/ml en ausencia o presencia de compuestos. Los compuestos (Celgene Corp., Warren, NJ, EE UU) se disolvieron en DMSO (Sigma) y se hicieron posteriores diluciones en medio de cultivo inmediatamente antes del uso. La concentración en DMSO final en todas las muestras fue 0,25%. Los compuestos se añadieron a las células 1 hora antes de la estimulación con LPS. Las células se incubaron durante 18-20 horas a 37°C a 5% de CO_2 y después se recogieron los líquidos sobrenadantes, se diluyeron con medio de cultivo y se sometieron a ensayo para determinar los niveles de TNF- α mediante ELISA (Endogen, Boston, MA, EE UU). IC_{50} de TNF- α inducido por LPS = 77 nM.

Producción de TNF- α inducida por IL-1 β

Durante el curso de enfermedades inflamatorias, la producción de TNF- α se estimula a menudo mediante la citocina 1L-1 β , más que por LPS obtenido a partir de bacterias. Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar la capacidad para inhibir la producción de TNF- α inducida por IL-1 β de CMSP humanas como se ha descrito anteriormente para la producción de TNF- α inducida por LPS, excepto que las CMSP se aislaron de unidades de fuentes de leucocitos (Sera-Tec Biologicals, North Brunswick, NJ, EE UU) por centrifugación sobre Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ, EE UU), se colocaron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 3×10^5 células/pocillo en medio RPMI-1640 (Bio Whittaker, Walkersville, Maryland, EE UU) que contenían suero bovino fetal al 10% termoinactivado (Hyclone), L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomycin (medio completo), se pretrataron con compuestos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0 μM , por duplicado, a una concentración final de DMSO de 0,1% a 37°C, en una incubadora humidificada a 5% de CO_2 durante 1 hora, después se estimularon con 50 ng/ml de 1L-1 β recombinante humano (Endogen) durante 18 horas. IC_{50} de TNF- α inducido por IL-1 β = 83 nM.

5.4. EJEMPLO 4: SELECTIVIDAD DE PDE

Ensayos con enzima PDE1, 2, 3, 5 y 6

Se sometió a ensayo la especificidad de los compuestos para PDE4 probando a una única concentración (10 μM) frente a PDE1 bovina, PDE2, PDE3 y PDE5 humana de plaquetas humanas (Hidaka y Asano 1976, *Biochem. Biophys. Acta* 429:485, y Nichol森 et al., 1991 *Trends Pharmacol. Sci.* 12:19), y PDE6 de segmentos externos de bastoncillos de retina bovina (Baehr et al. 1979, *J. Biol. Chem.* 254:11669, y Gillespie et al. 1989, *Mol. Pharm.* 36:773). Los resultados se enumeran en la Tabla 1.

Ensayo con enzima PDE7

La PDE7 es una PDE selectiva de AMPc expresada principalmente en linfocitos T y en músculo esquelético. Las citocinas obtenidas a partir de linfocitos T tales como IL-2 e IFN- γ son potencialmente regulables por medio de la inhibición de PDE7. Se purificó PDE7 a partir de linfocitos T humanos Hut78 mediante cromatografía de intercambio aniónico como se ha descrito anteriormente (Bloom y Beavo 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:14188-14192). Se sometieron a ensayo compuestos frente a la preparación de PDE7 en presencia de AMPc 10 nM como se describe para PDE4 en la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

	Compuesto Racémico	Compuesto A	Compuesto B*
Inhibición de PDE			
Cl ₅₀ de PDE4 (de células U937) (nM)	81,8	73,5	611
PDE1 (% inhib a 10 μ M)	9%	23%	27%
PDE2 (% inhib a 10 μ M)	19%	6%	10%
PDE3 (% inhib a 10 μ M)	21%	20%	31%
PDE5 (% inhib a 10 μ M)	3%	3%	-9%
PDE6 (% inhib a 10 μ M)	ND	-6%	10%
Cl ₅₀ de PDE7 (nM)	22110	20500	ND
Relaciones específicas de PDE de los datos anteriores (*veces)			
PDE4/PDE1	> 2700	> 500	> 50
PDE4/PDE2	> 800	> 10000	> 260
PDE4/PDE3	> 670	> 1200	> 45
PDE4/PDE5	> 12000	> 30000	> 39000
PDE4/PDE6	ND	> 40000	> 250
Cl ₅₀ de PDE7/Cl ₅₀ de PDE4	270	279	ND

* El Compuesto B es el enantiómero opuesto del Compuesto A

5.5. EJEMPLO 5: INHIBICIÓN DE PDE4

Ensayo enzimático con PDE4 (obtenida a partir de células U937)

Se purificó la enzima PDE4 de células monocíticas humanas U937 mediante cromatografía de filtración en gel como se ha descrito anteriormente (Muller et al., 1998, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8:2669-2674). Las reacciones con fosfodiesterasa se llevaron a cabo en Tris HCl 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, AMPc 1 μ M, [³H]-AMPc 10 nM durante 30 min a 30°C, terminaron por ebullición, se trataron con veneno de serpiente a 1 mg/ml, y se separaron usando resina de intercambio iónico AG-1XS (BioRad) como se describe (Muller et al., 1998, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8:2669-2674). Las reacciones consumieron menos del 15% del sustrato disponible. Los resultados se enumeran en la Tabla 1.

5.6. EJEMPLO 6: ENSAYOS CON LINFOCITOS T HUMANOS

Producción de IL-2 e IFN- γ inducida por EEB

La enterotoxina estafilocócica B (EEB) es un superantígeno derivado de la bacteria gram-positiva *Staphylococcus aureus*. La EEB proporciona el estímulo fisiológico específico apropiado para los linfocitos T que expresan cadenas V β del receptor de linfocitos T particular. Se aislaron CMSP humanas (que consisten aproximadamente en 50% de linfocitos T) de unidades de leucocitos fuentes como se ha descrito anteriormente y se colocaron en placa en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 3 x 10⁵ células/pocillo en medio completo, se pretrataron con compuestos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0 μ M, por duplicado, a una concentración final de DMSO de 0,1% a 37°C, en una incubadora humidificada a 5% de CO₂ durante 1 hora, después se estimularon con 100

ng/ml de EEB (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EE UU) durante 18 horas. Se midieron los niveles de IL-2 e IFN- γ mediante ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, EE UU). CI_{50} de IL-2 = 291 nM; CI_{50} de IFN- γ = 46 nM.

5.7. EJEMPLO 6: ENSAYOS DE ELEVACIÓN DE AMPc

Elevación de AMPc inducida por PGE₂

- 5 La prostaglandina E₂ (PGE₂) se une a los receptores de prostanoïdes en los monocitos, linfocitos T y otros leucocitos y, en consecuencia, eleva los niveles intracelulares de AMPc, dando como resultado la inhibición de las respuestas celulares. La combinación de PGE₂ y un inhibidor de la PDE4 eleva sinérgicamente los niveles de AMPc en estos tipos de células, y la elevación de AMPc en CMSP producida por los inhibidores de la PDE4 en presencia de PGE₂ es proporcional a la actividad inhibitoria de ese inhibidor de la PDE4. El AMPc intracelular se midió en CMSP humanas del modo siguiente. Se aislaron CMSP como se ha descrito anteriormente y se colocaron en placa en placas de 96 pocillos a 1×10^6 células por pocillo en RPMI-1640. Las células se pretrataron con compuestos a 100, 10, 1, 0,1, 0,01 y 0 μ M en una concentración final de 2% de DMSO, por duplicado, a 37°C, en una incubadora humidificada a 5% de CO₂ durante una hora. Las células se estimularon después con PGE₂ (10 μ M) (Sigma) durante 1 h. Las células se lisaron con HCl, concentración final 0,1 N, para inhibir la actividad de la fosfodiesterasa y las placas se congelaron a -20°C. El AMPc producido se midió usando el kit de Inmunoensayo (R&D Systems) de AMPc (pH bajo). La CE_{50} de AMPc de CMSP para el racemato es 3,09 μ M. La CE_{50} de AMPc de CMSP para el Compuesto A es 1,58 μ M

- La elevación del AMPc en neutrófilos humanos se midió del modo siguiente. Se separaron CMSP de leucocitos fuente (Sera-Tec Biologicals) por centrifugación sobre Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia). El sedimento de eritrocito/célula polimorfonuclear (PMN) resultante se volvió a suspender en Hank's Balanced Salt Solution (Bio Whittaker) y se mezcló con un volumen igual de Dextrano T-500 al 3% (Amersham Pharmacia) en solución salina al 0,9%. Los eritrocitos se dejaron sedimentar durante 20 minutos y las PMN se separaron y centrifugaron a 120 rpm durante 8 minutos a 4°C. Los eritrocitos restantes se lisaron en solución salina al 0,2% fría durante 30 segundos, y las células se restauraron hasta isotonicidad mediante la adición de un volumen igual de solución salina al 1,6%. Las PMN se centrifugaron a 1200 rpm durante 8 minutos a 4°C, después se volvieron a suspender en RPMI-1640 y se sometieron a ensayo para determinar la elevación de AMPc como se ha descrito para las CMSP anteriormente. Se encontró que las PMN eran aproximadamente neutrófilos con 74% de CD18/CD11b⁺, 71% de CD16⁺CD9⁺ por citometría de flujo en un FACSCalibur (Becton Dickinson, San José, CA, EE UU). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Producción de LTB₄ inducida por fMLF

- La N-formil-metionina-leucina-fenilalanina (fMLF) es un péptido obtenido a partir de bacterias que activa los neutrófilos para desgranularse, migrar y adherirse rápidamente a células endoteliales y liberar leucotrieno LTB₄, un producto del metabolismo del ácido araquidónico y él mismo un quimioatrayente de neutrófilos. Los compuestos se sometieron a ensayo para determinar la capacidad para bloquear la producción de LTB₄ de neutrófilo inducida por fMLF como se ha descrito anteriormente (Hatzelmann y Schudt 2001, *J. Pharm. Exp. Ther.* 297:267-279), con las siguientes modificaciones. Los neutrófilos se aislaron como se ha descrito anteriormente y se volvieron a suspender en solución salina tamponada con fosfato sin calcio o magnesio (Bio Whittaker) que contenía HEPES pH 7,2 10 mM, y se colocaron en placa en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a una concentración de $1,7 \times 10^6$ células/pocillo. Las muestras se trataron con timerosal 50 μ M (Sigma)/CaCl₂ 1 mM/MgCl₂ 1 mM durante 15 minutos a 37°C, 5% de CO₂, después se trataron con compuestos a 1000, 200, 40, 8, 1,6, 0,32, 0,064 y 0 μ M en una concentración final de DMSO de 0,01%, por duplicado, durante 10 minutos. Los neutrófilos se estimularon con fMLF 1 μ M durante 30 minutos, después se lisaron mediante la adición de metanol (20% de concentración final) y se congelaron en un baño de hielo seco/isopropanol durante 10 minutos. Los lisados se almacenaron a -70°C hasta que se midió el contenido en LTB₄ por ELISA de LTB₄ competitivo (R&D Systems). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Producción de IL-8 inducida por Zimosano

- El Zimosano A, o la levadura *Saccharomyces cerevisiae* destruida térmicamente, se une a la molécula de adhesión Mac-1 sobre la superficie del neutrófilo y pone en funcionamiento la fagocitosis, activación de la célula y producción de IL-8. La producción de IL-8 inducida por Zimosano se midió como se ha descrito anteriormente (Au et al., 1998, *Brit. J. Pharm.* 123:1260-1266) con las siguientes modificaciones. Se purificaron neutrófilos humanos como se ha descrito anteriormente, se colocaron en placa en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 3×10^5 células/pocillo en medio completo, se trataron con compuestos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0 μ M, por duplicado, en una concentración final de DMSO de 0,1%, durante 1 hora a 37°C, 5% de CO₂. Los neutrófilos se estimularon después con Zimosano A (Sigma) hervido, no opsonizado, a $2,5 \times 10^5$ partículas/pocillo durante 18 horas. Se recolectaron los líquidos sobrenadantes y se sometieron a ensayo para determinar IL-8 por ELISA (R&D Systems). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Expresión de CD18/CD11b inducida por fMLF

Se midió la expresión de CD18/CD11b (Mac-1) sobre neutrófilos como se ha descrito anteriormente (Derian et al.,

1995, *J. Immunol.*: 154:308-317) con las siguientes modificaciones. Se aislaron neutrófilos como se ha descrito anteriormente, después se volvieron a suspender en medio completo a 1×10^6 células/ml, se pretrataron con compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01 y 0 μ M, por duplicado, a una concentración final de DMSO de 0,1%, durante 10 minutos a 37°C, 5% de CO₂. Las células se estimularon después con fMLF 30 nM durante 30 minutos y después se enfriaron hasta 4°C. Las células se trataron con IgG de conejo (Jackson ImmunoResearch Labs, West Grove, PA, EE UU) (10μ g/ 1×10^6 células) para bloquear los receptores de Fe, se tiñeron con CD18-FITC y CD11b-PE (Becton Dickinson) y se analizaron mediante citometría de flujo en un FACSCalibur. La expresión de CD18/CD11b (fluorescencia media) en ausencia de estimulación se restó de todas las muestras para obtener las curvas de inhibición y calcular los Cl₅₀. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Adhesión a CEVUH inducida por fMLF

Se usaron células endoteliales de vena umbilical humana (CEVUH) como sustrato para la adhesión de neutrófilos como se ha descrito anteriormente (Derian et al., 1995, *J. Immunol.*: 154:308-317) con las siguientes modificaciones. Las células CEVUH se obtuvieron de Anthrogenesis (Cedar Knolls, NJ, EE UU), y los neutrófilos no se trataron con citocalasina B. Las células se trataron con compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001 y 0 μ M, en una concentración final de DMSO de 0,1%, por duplicado, durante 10 minutos, se estimularon con fMLF 500 nM durante 30 minutos, y se lavaron dos veces con PBS antes de medir la fluorescencia en un lector de placas FLX800 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, EE UU). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ensayos con neutrófilos humanos (todos los valores en nM)	Compuesto Racémico	Compuesto A
CE ₅₀ de AMPc inducido por PGE ₂	12589	4570
Cl ₅₀ de LTB ₄ inducido por fMLF	20,1	2,48
Cl ₅₀ de IL-8 inducido por Zimosano	ND	94
Cl ₅₀ de la expresión de CD18 inducida por fMLF	ND	390
Cl ₅₀ de la expresión de CD11b inducida por fMLF	ND	74
Cl ₅₀ de la adhesión a CEVUH inducida por fMLF	ND	150

5.8. EJEMPLO 8: SOLUBILIDAD ACUOSA

Se midieron solubilidades en equilibrio en tampón acuoso a pH 7,4. El tampón a pH 7,4 se preparó ajustando el pH de una solución de NaH₂PO₄ 0,07 M hasta 7,4 con NaOH 10 N. La fuerza iónica de la solución era 0,15. Al menos 1 mg de polvo se combinó con 1 ml de tampón para hacer una mezcla >1 mg/kg. Estas muestras se sacudieron durante >2 horas y se dejaron reposar por la noche a temperatura ambiente. Las muestras se filtraron después a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,45 μ m que se saturó primero con la muestra. El filtrado se muestreó dos veces, consecutivamente. El filtrado se sometió a ensayo por HPLC frente a patrones preparados en metanol al 50%. El Compuesto A tenía una solubilidad acuosa 3,5 veces mayor que la mezcla racémica. Solubilidad del Compuesto A medida = 0,012 mg/ml; mezcla racémica = 0,0034 mg/ml.

5.9. EJEMPLO 8: MODELO EN HURÓN DE NEUTROFILIA DE PULMÓN INDUCIDA POR LPS

Se ha usado el modelo de hurón consciente para investigar los efectos antiinflamatorios, eméticos y de comportamiento de los inhibidores de la PDE4 cuando se administran por la ruta oral (p.o.). De estos experimentos se puede determinar un índice terapéutico (IT) para cada inhibidor de la PDE4. El índice terapéutico ha sido calculado dividiendo la dosis umbral para producir episodios eméticos y cambios de comportamiento por la dosis antiinflamatoria (dosis que produce el 50% de inhibición de la neutrofilia inducida por LPS).

Manejo de animales

Hurones macho (*Mustela Putorius* Euro, que pesaban 1-2 kg). Los hurones fueron suministrados tanto por Bury Green Farm como por Misay Consultanci. Después del transporte, los animales se dejaron aclimatar en las cámaras de estancia durante un periodo no menor que 7 días. La dieta comprendía comida peletizada C de dieta SDS dada a discreción con comida para gatos Whiskers dada 3 veces por semana. El agua era agua potable de calidad para animales pasteurizada y se cambiaba cada día.

Dosificación con inhibidor de la PDE4

Los inhibidores de la PDE4 se administraron oralmente (p.o.), a dosis inicialmente de 1-10 mg/kg, pero posteriormente hasta 30 mg/kg con el fin de establecer si el IT era 10 o mayor, y/o a dosis menores para establecer la dosis mínima para producir el 50% de inhibición de la neutrofilia. Se mantuvo en ayuno a los hurones por la noche pero se les dejó libre acceso al agua. Los animales fueron dosificados oralmente con vehículo o inhibidor de la PDE4 usando una aguja de dosificación de 15 cm que se pasó por debajo de la parte trasera de la garganta al esófago. Después de la dosificación, se devolvió a los animales a las cajas de estancia equipadas con puertas Perspex para permitir la observación, y se les proporcionó libre acceso al agua. Después de la dosificación, los animales fueron observados constantemente y se registró cualquier emesis o cambio en el comportamiento. Se dejó acceder a los animales a la comida 60-90 minutos después de la dosificación p.o.

Exposición a LPS

Treinta minutos después de la dosificación p.o. con el compuesto o vehículo testigo, se colocaron los hurones en recipientes Perspex sellados y se expusieron a un aerosol de LPS (100 µg/ml) durante 10 minutos. Los aerosoles de LPS se generaron mediante un nebulizador (De Vilbiss, EE UU) y éste se dirigió dentro de la cámara de exposición Perspex. Después de un periodo de exposición de 10 minutos, los animales se devolvieron a las cajas de estancia y se les dejó libre acceso al agua y, en una etapa posterior, a la comida. Se continuó la observación durante un periodo de al menos 2,5 horas tras la dosificación p.o. y se registraron los episodios eméticos y los cambios de comportamiento.

Lavado broncoalveolar

Seis horas después de la exposición a LPS se sacrificaron los animales por sobredosis de pentobarbitona sódica administrada intraperitonealmente. Se insertó una cánula después en la tráquea con tubo de polipropileno y se lavaron los pulmones dos veces con 20 ml de solución salina tamponada con fosfato (STF) con heparina (10 unidades/ml).

Muestreo de sangre / extirpación de tejido

Se extrajo una muestra de sangre terminal (10 ml) por punción cardiaca transtorácica. La sangre se centrifugó a 2500 rpm durante 15 minutos y el plasma se separó y almacenó a -20°C. El cerebro también se extirpó y se congeló a -20°C para un análisis del contenido de compuestos.

Recuento de células

Las muestras del lavado broncoalveolar (LBA) se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos. Se separó el líquido sobrenadante y el sedimento de células resultante se volvió a suspender en 1 ml de STF. Se preparó un frotis de células del fluido resuspendido y se tiñó con tintura de Leishmans para permitir el recuento de células diferencial. Se hizo un recuento de células total usando la muestra resuspendida restante. A partir de esto, se determinó el número total de neutrófilos en el LBA.

Parámetros medidos

1. % de inhibición de neutrofilia pulmonar inducida por LPS.
2. Episodios eméticos – se contó el número de vómitos y náuseas.
3. Cambios de comportamiento – Se anotaron los siguientes efectos de comportamiento: salivación, jadeos, arañazos en la boca, postura aplastada, ataxia, lomo arqueado y marcha hacia atrás. Cualquier cambio de comportamiento fue semicuantificado aplicando una valoración de la gravedad (leve, moderado o grave).
4. Se calculó el IT como la mayor dosis encontrada que no producía episodios eméticos, dividida por la menor dosis encontrada que inhibía la neutrofilia pulmonar en 50% o más.

El efecto del Compuesto A sobre la neutrofilia inducida por LPS en los pulmones de hurones conscientes se muestra en la Fig. 1.

Emesis y cambios de comportamiento

Después de la dosificación p.o. de la PDE4, se observaron los hurones durante al menos 2 horas y se registraron los episodios eméticos (vómitos y náuseas) y los cambios de comportamiento.

No se observaron episodios eméticos (náuseas o vómitos) en los hurones pretratados p.o. con el vehículo relevante (acetona/cremofor/agua destilada). En una pequeña proporción de los animales tratados con testigo (7/22), se vieron cambios de comportamiento leves (lamido de labios y marcha hacia atrás).

El Compuesto A (0,1-3 mg/kg, p.o.) no produjo episodios eméticos (náuseas y vómitos). Se observaron algunos

cambios de comportamiento (postura aplastada, lamido de labios y marcha hacia atrás) y se clasificaron como leves. A 10 mg/kg en 2/6 hurones, se observaron algunas náuseas pero no emesis marcada junto con salivación y cambios de comportamiento (valorados como leves o moderados). A la dosis más alta sometida a ensayo (30 mg/kg) se observó emesis de moderada a marcada en 3/4 animales junto con cambios de comportamiento pronunciados. Estos datos se resumen en la Tabla III.

Tabla III. Hurón consciente: Episodios eméticos y cambios de comportamiento después de la administración oral de Compuesto A.

Tratamiento/ Dosis (mg/kg)	Vómitos	Náuseas	Salivación	Jadeo	Arañado de la boca	Postura aplastada	Ataxia	Lamido de los labios	Marcha hacia atrás
Vehículo (acetona/ cremofor/ H ₂ O destil.)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve (6/22)	Leve (7/22)
Compuesto A (0,1 mg/kg)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve (2/5)	Ninguno	Leve (4/5)	Leve (3/5)
Compuesto A (0,3 mg/kg)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve (2/6)	Ninguno	Leve (3/6)	Leve (4/6)
Compuesto A (1,0 mg/kg)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve (2/6)	Ninguno	Leve (6/6)	Leve (4/6)
Compuesto A (3,0 mg/kg)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve (1/8)	Marcado (7/8)	Ninguno	Leve (2/8)	Moderado (5/8)
Compuesto A (10 mg/kg)	Ninguno	Leve (2/6)	Leve (1/6)	Ninguno	Leve (1/6)	Marcado (6/6)	Ninguno	Moderado (5/6)	Marcado (6/6)
Compuesto A (30 mg/kg)	Moderado (3/4)	Marcado (3/4)	Moderado (3/4)	Leve (1/4)	Marcado (4/4)	Marcado (4/4)	Leve (3/4)	Moderado (4/4)	Leve (2/4)

Se observaron los animales hasta 3 horas después de la dosificación. Los números entre paréntesis se refieren al número de animales que respondieron. Los números de animales en cada grupo varían de 4-22.

Cálculo del Índice Terapéutico

A partir de estos experimentos, se determinó un índice terapéutico (IT) para cada compuesto dividiendo la dosis umbral para inducir episodios eméticos por el valor de ED₅₀ para inhibir la neutrofilia pulmonar. El cálculo del IT se resume en la Tabla IV. El Compuesto A tenía un IT de 12, no produciendo episodios eméticos a una dosis antiinflamatoria de 1 mg/kg.

Tabla IV. Resumen de las dosis eficaces (DE₅₀) para la inhibición de la neutrofilia pulmonar inducida por LPS y la inducción de emesis y el índice terapéutico derivado de estos valores.

Compuesto	Inhibición de neutrofilia inducida por LPS (DE ₅₀ , mg/kg)	Dosis emética umbral (mg/kg)	Índice terapéutico
Compuesto A	0,8	10	12

5.10. EJEMPLO 9: CÁPSULA DE DOSIFICACIÓN DE 200 MG

La Tabla V ilustra una formulación de carga y una formulación de dosificación única para una unidad de dosis única de Compuesto A de 200 mg, es decir, aproximadamente 40 por ciento en peso, en una cápsula de tamaño nº 0.

Tabla V. Formulación para una cápsula de 200 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (kg/carga)
Compuesto A	40,0%	200 mg	16,80 kg
Almidón de maíz pregelatinizado, NF5	9,5%	297,5 mg	24,99 kg
Estearato magnésico	0,5%	2,5 mg	0,21 kg
Total	100,0%	500 mg	42,00 kg

Los componentes de almidón de maíz pregelatinizado (SPRESS B-820) y Compuesto A se pasan a través de un tamiz de 710 µm y después se cargan en un Diffusion Mixer con una inserción deflectora y se mezclan durante 15 minutos. El estearato magnésico se pasa a través de un tamiz de 210 µm y se añade al Diffusion Mixer. La mezcla se encapsula después en una cápsula de tamaño nº 0, 500 mg por cápsula (tamaño de la carga 8400 cápsulas) usando una máquina de llenado de cápsulas tipo Dosator.

5.11. EJEMPLO 10: FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL DE 100 MG

La Tabla VI ilustra una formulación de carga y una formulación de unidad de dosis única que contiene 100 mg de Compuesto A.

Tabla VI. Formulación para un comprimido de 100 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad (kg/carga)
Compuesto A	40%	100,00	20,00
Celulosa microcristalina, NF	53,5%	133,75	26,75
Tensioactivo Pluronic F-68	4,0%	10,00	2,00
Croscarmelosa sódica Tipo A, NF	2,0%	5,00	1,00
Estearato magnésico, NF	0,5%	1,25	0,25
Total	100,0%	250,00 mg	50,00 kg

Los componentes celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y Compuesto A se pasan a través de un tamiz de tamaño de malla nº 30 (aproximadamente 430 µm hasta aproximadamente 655 µm). El tensioactivo Pluronic F-68® (fabricado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) se pasa a través de un tamiz de tamaño de malla nº 20 (aproximadamente 457 µm hasta aproximadamente 1041 µm). El tensioactivo Pluronic F-68® y 0,5 kg de croscarmelosa sódica se cargan en un mezclador de volteo de cámaras gemelas de 15,1 l (16 qt) y se mezclan durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se transfiere después a un mezclador de volteo de cámaras gemelas de 84,96 litros (3 pies cúbicos) donde se añade y mezcla la celulosa microcristalina durante aproximadamente 5 minutos. La talidomida se añade y mezcla durante 25 minutos adicionales. Esta mezcla previa se pasa a través de un compactador de rodillo con un molino de martillos unido a la descarga del compactador de rodillo y se lleva de vuelta al mezclador de volteo. La croscarmelosa sólida y el estearato magnésico residuales se añaden al mezclador de volteo y se mezclan durante aproximadamente 3 minutos. La mezcla final se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria con 250 mg por comprimido (tamaño de la carga 200.000 comprimidos).

5.12. EJEMPLO 11: FORMA DE DOSIFICACIÓN EN AEROSOL

Se prepara un concentrado combinando el Compuesto A y una porción de 12,6 kg de tricloromonofluorometano en un recipiente de acero inoxidable sellado equipado con un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla se lleva a cabo durante aproximadamente 20 minutos. La suspensión a granel se prepara después en un recipiente sellado combinando el concentrado con el resto de los propulsores en un depósito de producto a granel que está a temperatura controlada de 21 hasta 27°C y presión controlada a 2,8 hasta 4,0 bar. Se preparan recipientes de aerosol de 17 ml que tienen una válvula dosificadora que está diseñada para proporcionar 100 inhalaciones de la composición de la invención. Cada recipiente está provisto con lo siguiente:

Compuesto A	0,0120 g
tricloromonofluorometano	1,6939 g
diclorodifluorometano	3,7175 g
<u>diclorotetrafluoretano</u>	<u>1,5766 g</u>
total	7,0000 g

REIVINDICACIONES

1. (+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona, o un polimorfo, sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide.
5
2. (+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona para usar según la reivindicación 1, donde el (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona se administra en forma de comprimido o cápsula.
3. (+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona para usar según las reivindicaciones 1 a 2, donde el (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día.
10
4. (+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona para usar según las reivindicaciones 1 a 3, donde el método comprende además administrar un antihistamínico, fármaco antiinflamatorio, fármaco no esteroide antiinflamatorio o esteroide.
15

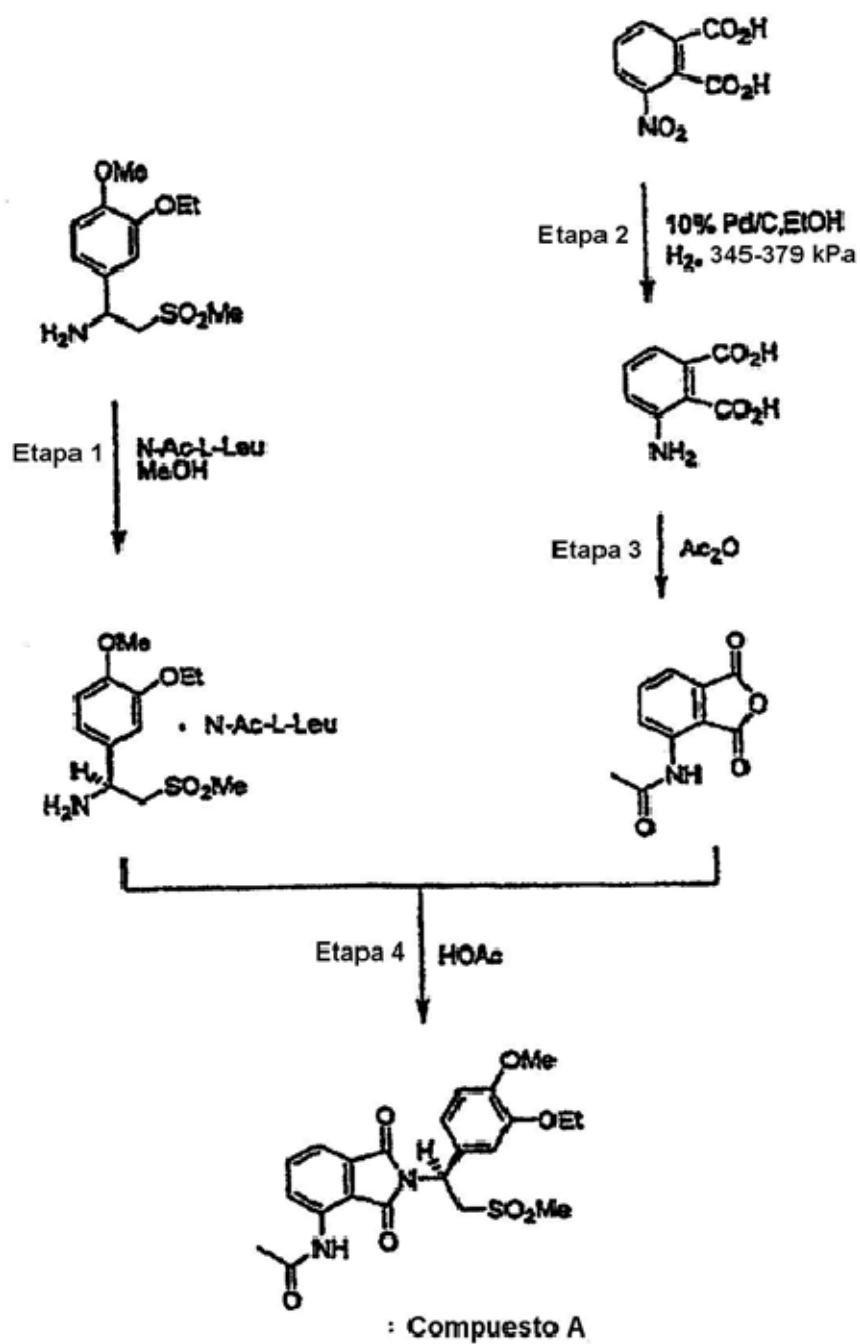


FIG. 1

FIG 2.

