

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 324**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2009 PCT/US2009/005811**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10062323**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009 E 09752512 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2364142**

54 Título: **Composiciones de un modulador del receptor de serotonina 5-HT2A útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el mismo**

30 Prioridad:

28.10.2008 US 197542 P

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

04.05.2018

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**SELVEY, LEE, ALANI;
CARLOS, MARLON V.;
MAFFUID, PAUL;
SHAN, YUN;
HART, RYAN, M.;
BETTS, WILLIAM, L., III;
SHAO, ZEZHI, JESSE y
GIVEN, DEAM, WINDATE, III**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 666 324 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

Composiciones de un modulador del receptor de serotonina 5-HT_{2A} útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el mismo

Campo de la invención

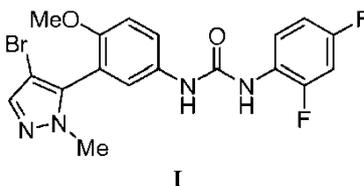
5 La presente invención se refiere a ciertas composiciones de un modulador del receptor de serotonina 5-HT_{2A} y a métodos para su preparación. Las composiciones divulgadas en la presente son útiles para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño y mejorar la calidad del sueño, y para tratar insomnio y trastornos del sueño relacionados, disomnias, parasomnias y sueño no reparador y similares. Las composiciones divulgadas en la presente son útiles además para tratar agregación de plaquetas, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, trombosis, asma o síntomas de la misma, agitación o síntomas de la misma, trastornos conductuales, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o NOS, trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS y trastornos relacionados, trastornos relacionados con la diabetes y leucoencefalopatía multifocal progresiva y similares.

15 Antecedentes de la invención

Se ha descubierto recientemente que ciertos compuestos de urea disustituidos en 1,3 son moduladores del receptor de serotonina 5-HT_{2A} y así con útiles para tratar a pacientes con trastornos relacionados con el mismo. Trastornos relacionados con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} incluyen, por ejemplo, insomnio y trastornos del sueño relacionados, disomnias, parasomnias, sueño no reparador, agregación de plaquetas, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, trombosis, asma o síntomas de la misma, agitación o síntomas de la misma, trastornos conductuales, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o NOS, trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS y trastornos relacionados, trastornos relacionados con la diabetes y leucoencefalopatía multifocal progresiva y similares.

25 Los compuestos de urea disustituidos en 1,3 se divulgan y reivindican en la Solicitud Internacional N° PCT/US2004/023488 (publicada como Publicación Internacional N° WO 2005/012254).

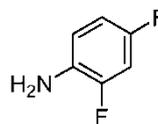
En particular, se ha encontrado que el Compuesto de Fórmula I, denominado en la presente 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (APD125), es especialmente eficaz como un modulador del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.



35 Sin embargo, se observó que APD125 tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 10 µg/ml o menos en cada uno de los siguientes sistemas acuosos: (a) agua desionizada, (b) HCl 0,01 N (aproximadamente pH 2), (c) tampón de fosfato (aproximadamente pH 7) y (d) solución salina (solución de NaCl aproximadamente al 0,9%). Según esto, se considera que la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea posee una solubilidad acuosa extremadamente pobre y se espera que proporcione una biodisponibilidad oral muy baja. Se sabe bien que una sustancia farmacológica activa administrada mediante cualquier vía debe poseer algo de solubilidad acuosa para la absorción sistémica y la respuesta terapéutica. Los compuestos que tienen una solubilidad pobre a menudo exhiben una absorción bien incompleta o bien errática y así producen una repuesta mínima a una dosificación deseada.

Identificando los problemas, se descubrió que las composiciones farmacéuticas para APD125, que se divulgaban y reivindicaban en la Solicitud Internacional N° PCT/US2006/038267 (publicada como Publicación Internacional N° WO 45 2007/041409), proporcionan (a) solubilidad sustancial, (b) aceptabilidad farmacéutica, (c) facilidad de procesamiento durante la fabricación del producto, y (d) alta biodisponibilidad oral. En particular, se observó que ciertas composiciones permiten la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen APD125 en concentraciones excesivamente altas, tales como concentraciones de hasta aproximadamente 350 mg/ml, permitiendo así una administración oral cómoda mientras que al mismo tiempo se alcanzan parámetros farmacocinéticos mejorados, tales como una biodisponibilidad al menos dos veces superior, en comparación con la suspensión acuosa.

Sin embargo, se encontró que APD125 es algo lábil en solución a 25°C formando un número de degradantes, los más abundantes de los cuales son 2,4-difluoroanilina (DFA) y 3-(2'-metoxi-5'-aminofenil)-4-bromo-2-metil-2H-pirazol, el compuesto **II** mostrado posteriormente.

**II****DFA**

5 Se describen en la presente nuevas formulaciones de dosificación sólida de APD125 que proporcionan uno o más de los siguientes: (a) alta biodisponibilidad oral, comparable con la de las formulaciones líquidas; (b) estabilidad física con respecto a la forma cristalina; y (c) estabilidad química mejor que la de las formulaciones líquidas. Por consiguiente, las formulaciones de dosificación sólida divulgadas en la presente son útiles para tratar ciertos trastornos relacionados con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}, tales como insomnio y trastornos del sueño relacionados.

Ciertos procedimientos sintéticos para preparar 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea se han descrito en las Solicitudes PCT PCT/US2004/023880 y PCT/US2006/002721.

15 La Solicitud PCT PCT/US2004/023880 divulga procedimientos que preparan 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea a partir de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenilamina e isocianato de 2,4-difluorofenilo en presencia de tolueno (Ejemplo 5, Solicitud PCT PCT/US2004/023880) con una impureza de 0,9% en moles identificada como el desbromo de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y una pureza global de 98,2% de pureza mediante HPLC. Aunque no se caracterizaron las propiedades en estado sólido para 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, se encontró en un experimento posterior que se observaba que el procedimiento con tolueno que se describe en el Ejemplo 5 (Solicitud PCT PCT/US2004/023880) era una mezcla de al menos la Forma I y la Forma II.

25 La Solicitud PCT PCT/US2006/002721 divulga procedimientos que preparan 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea a partir de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenilamina e isocianato de 2,4-difluorofenilo en presencia de un disolvente alcohólico, tal como metanol y n-propanol (Ejemplos 1-5, Solicitud PCT PCT/US2006/002721), para dar sustancialmente la Forma II.

30 Aunque se considera que la Forma II es el polimorfo termodinámicamente más estable, la Forma I se identificó como la forma cristalina más deseable basándose, entre otras cosas, en las características farmacocinéticas mejoradas.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea; y
- b. un excipiente seleccionado de: PVP y coPVP;

35 en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido o un polvo en una cápsula (PIC).

Un aspecto de la presente invención trata de estuches para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo que comprende un recipiente y una composición farmacéutica de la presente invención.

40 También se divulgan en la presente métodos para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo que comprende administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

45 En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero.

En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

50 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para administrar oralmente, nasalmente, sublingualmente, bucalmente, transdérmicamente, vaginalmente o rectalmente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para administrar oralmente.

- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.
- 5 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disomnia.
- 10 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de insomnio.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una parasomnia.
- 15 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para incrementar el sueño de onda lenta.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para mejorar la consolidación del sueño.
- 20 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para mejorar el mantenimiento del sueño.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para mejorar la calidad del sueño.
- 25 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sueño no reparador.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} seleccionado del grupo que consiste en arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía y fibrilación auricular.
- 30 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con la agregación de plaquetas.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo.
- 40 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular.
- 50 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- 55 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 60 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño seleccionado de: una disomnia, insomnio y una parasomnia.
- 65

Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador.

5 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} seleccionado de: arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre en un individuo, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión y dolor.

10 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal mediante terapia.

15 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño.

20 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una disomnía.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de insomnio.

25 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una parasomnía.

30 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para incrementar el sueño de onda lenta.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para mejorar la consolidación del sueño.

35 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para mejorar el mantenimiento del sueño.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para mejorar la calidad del sueño.

40 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del sueño no reparador.

45 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado del grupo que consiste en arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía y fibrilación auricular.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una afección asociada con la agregación de plaquetas.

50 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo.

55 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular.

60 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

65 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de la hipertensión.

5 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del dolor.

10 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño seleccionado de: una disomnía, insomnio y una parasomnía.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador.

15 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado de: arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre en un individuo, fibrilación auricular, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión y dolor.

20 Un aspecto de la presente invención trata de métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea; y

b. un excipiente seleccionado de: PVP y coPVP;

25 que comprende combinar la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y el excipiente en un mezclador;

en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido o un polvo en una cápsula (PIC).

30 Un aspecto de la presente invención trata de formas de dosificación que comprende

a. de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; y

b. PVP, metilcelulosa o una mezcla de los mismos.

35 Un aspecto adicional de la presente invención se dirige a composiciones que comprenden la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y menos de 0,9% en moles de 1-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)urea.

40 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

45 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.

Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disomnía.

50 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del insomnio.

55 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una parasomnía.

Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para incrementar el sueño de onda lenta.

- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para mejorar la consolidación del sueño.
- 5 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para mejorar el mantenimiento del sueño.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para mejorar la calidad del sueño.
- 10 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sueño no reparador.
- 15 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} seleccionado del grupo que consiste en arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía y fibrilación auricular.
- 20 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección asociada con la agregación de plaquetas.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo.
- 25 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria.
- 30 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.
- 35 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- 40 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.
- 45 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño seleccionado de: una disomnia, insomnio y una parasomnia.
- 50 Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador.
- Un aspecto de la presente invención trata del uso de una composición de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} seleccionado de: arteriopatía coronaria, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio, angina, la apoplejía, la fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre en un individuo, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión y dolor.
- 55 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal mediante terapia.
- 60 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.
- 65 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento de un trastorno del sueño.

- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento de una disomnia.
- 5 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento de insomnio.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método de tratamiento de una parasomnia.
- 10 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para incrementar el sueño de onda lenta.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para mejorar consolidación del sueño.
- 15 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para mejorar mantenimiento del sueño.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para mejorar calidad del sueño.
- 20 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de sueño no reparador.
- 25 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado del grupo que consiste en arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía y la fibrilación auricular.
- 30 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una afección asociada con la agregación de plaquetas.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo.
- 35 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria.
- 40 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.
- 45 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de la hipertensión.
- 50 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del dolor.
- Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño seleccionado de: una disomnia, insomnio y una parasomnia.
- 55 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador.
- 60 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado de: arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre en un individuo, fibrilación auricular, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión y dolor.
- 65

Estos y otros aspectos de la invención divulgados en la presente se indicarán con más detalle a medida que avance la divulgación de la patente.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 representa la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de granulación en húmedo (composición: 30 mg de APD125 Forma I o Forma II en una relación de 1:8 a PVP) o SGCs (composición: 40 mg de APD125 en Cremophor®:Labrasol® [1:1], Dosis ajustada hasta 30 mg).

La Figura 2 representa la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de granulación en húmedo (composición: 10 mg de APD125 Forma I:PVP [1:8]) o SGC (composición: 10 mg de APD125 en Cremophor®:Labrasol® [1:1]).

10

La Figura 3 representa los resultados de exposición PK en monos para comprimidos de granulación en húmedo de 10 mg y 30 mg de APD125 Forma I frente a SGCs de 10 mg y 40 mg.

La Figura 4 representa los resultados de PXRD a 1 mes y 3 meses para el comprimido basado en la Forma I de granulación en húmedo. Los patrones de PXRD indican que las muestras comprenden sustancialmente la Forma I en ambos momentos.

15

La Figura 5 representa los resultados de PXRD a 1 mes y 3 meses para el comprimido basado en la Forma II de granulación en húmedo. Los patrones de PXRD indican que las muestras comprenden sustancialmente la Forma II en ambos momentos.

La Figura 6 representa patrones de PXRD para APD125 Forma I micronizada, antes y después de la trituración con un mortero durante 1 minuto, 5 minutos y 10 minutos. Los patrones de PXRD indican que las muestras comprenden todas sustancialmente la Forma I.

20

La Figura 7 representa patrones de PXRD de APD125 Forma I comprimida a 2 kp, 5 kp y 10 kp en comparación con la Forma I no comprimida. Los patrones de PXRD indican que las muestras comprenden todas sustancialmente la Forma I.

25 La Figura 8 representa un patrón de PXRD de una solución acuosa en metilcelulosa al 0,5% p/p de la Forma I a temperatura ambiente y 40°C después de 16 días. El patrón de PXRD indica que la muestra se ha convertido sustancialmente en la Forma II.

La Figura 9 representa patrones de PXRD de una pasta de la Forma I en agua sola a temperatura ambiente y 40°C después de 24 h. El patrón de PXRD indica que la muestra se ha convertido sustancialmente en la Forma II.

30 La Figura 10 representa patrones de PXRD para la combinación del comprimido de la Forma I de granulación en húmedo después de la mezclado sin agua a t = 0, y con 50% p/p de agua a t = 0 y 24 h de almacenamiento a temperatura ambiente y 40°C. Los patrones de PXRD indican que cada muestra comprende sustancialmente la Forma I.

35 La Figura 11 representa patrones de PXRD para la combinación del comprimido de granulación en húmedo de la Forma I después de la mezclado con 50% p/p de agua a t = 0, 24 h, 7 días y 21 días de almacenamiento a temperatura ambiente. Los patrones de PXRD indican que a t = 0, 24 h y 7 días las muestras comprenden sustancialmente la Forma I, y a t = 21 días la muestra se ha convertido sustancialmente en la Forma II.

40 La Figura 12 representa patrones de PXRD para comprimidos de la Forma I de compresión directa basados en PVP, que contienen 0% p/p, 2% p/p, 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa y un comprimido de la Forma I de compresión directa basado en coPVP, que contiene 5% p/p de metilcelulosa, después de la mezclado con 50% p/p de agua a t = 0. Los patrones de PXRD indican que cada muestra comprende sustancialmente la Forma I.

45 La Figura 13 representa patrones de PXRD para comprimidos de Forma I de compresión directa basados en PVP, que contienen 0% p/p, 2% p/p, 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa, y un comprimido de compresión directa basado en coPVP, que contiene 5% p/p de metilcelulosa, después de la mezclado con 50% p/p de agua tras 24 h a 40°C. Los patrones de PXRD indican que la muestra que contiene 0% de metilcelulosa se ha convertido sustancialmente en la Forma II y todas las demás muestran comprenden sustancialmente la Forma I.

- 5 La Figura 14 representa patrones de PXRD para comprimidos de la Forma I de compresión directa basados en PVP, que contienen 0% p/p, 2% p/p, 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa, y un comprimido de la Forma I de compresión directa basado en coPVP, que contiene 5% p/p de metilcelulosa, después de la mezcla con 50% p/p de agua tras 1 semana a 40°C. Los patrones de PXRD indican que la muestra que contiene 2% de metilcelulosa se ha convertido sustancialmente en la Forma II y todas las demás muestras comprenden sustancialmente la Forma I.
- 10 La Figura 15 representa patrones de PXRD para comprimidos de la Forma I de compresión directa basados en PVP, que contienen 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa, y un comprimido de la Forma I de compresión directa basado en coPVP, que contiene 5% p/p de metilcelulosa, después de la mezcla con 50% p/p de agua después de 1 mes a 40°C. Los patrones de PXRD indican que la muestra que contiene PVP y 5% metilcelulosa comprende sustancialmente la Forma I, la muestra que contiene PVP y 8% de metilcelulosa se ha convertido parcialmente en la Forma II y la muestra que contiene coPVP se ha convertido sustancialmente en la Forma II. Nótese que el intervalo de barrido de adquisición de datos de PXRD de los comprimidos se reducía a dos regiones más pequeñas de 6,5° a 8° 2θ y de 11,8° a 13,3° 2θ para reducir el tiempo de análisis de muestras global, mientras que se mantiene la capacidad para discriminar la Forma I de la Forma II.
- 15 La Figura 16 representa el efecto de la relación APD125/Pvp sobre la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de compresión directa (secos) de 10 mg.
- La Figura 17 representa el efecto de PVP y coPVP sobre la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de compresión directa (secos) de 10 mg, que contienen bien APD125:PVP (1:8) o bien APD125:coPVP (1:8).
- 20 La Figura 18 representa la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de compresión directa (composición: 40 mg de APD125 Forma I:PVP [1:8], que contiene 2% p/p de metilcelulosa) o SGCs (composición: 40 mg de APD125 en Cremophor®:Labrasol® [1:1]).
- La Figura 19 representa una gráfica de higroscopicidad para copolímero Plasdone™ S-630 (coPVP) frente a homopolímero Plasdone™ K-29/32 (PVP).
- 25 La Figura 20 representa la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de compresión directa (10 mg) que contiene bien APD125:PVP (1:8) o bien APD125:coPVP (1:8).
- La Figura 21 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I), que se registró usando un difractómetro de rayos X del polvo PANalytical X'Pert Plus en la geometría zeta/zeta; ángulos de barrido 5,0° - 40,0° 2θ.
- 30 La Figura 22 representa un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I), que se registró usando un TA Instruments DSC Q1000; a 10°C/min.
- La Figura 23 representa un espectro Raman FT para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I), que se registró usando un espectrómetro Raman FT ThermoFisher NXR6700 (EQ1874) usando el FT-Raman Micro-Stage Accessory.
- 35 La Figura 24 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I), que se registró usando un TA Instruments TGA Q500 en una atmósfera de nitrógeno. Se registró el porcentaje de cambio de peso como una función de la temperatura.
- 40 La Figura 25 representa una representación gráfica del solvato de hemiacetonitrilo de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Forma IV) que se genera mediante Mercury v. 1.4.2 (compilación 2) basándose en el análisis de difracción de rayos X del monocristal.
- 45 La Figura 26 representa la comparación del patrón de PXRD calculado del solvato de hemiacetonitrilo de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea (Forma IV), basándose en los resultados de difracción de rayos X del monocristal a alrededor de 150°K frente a la Forma IV en masa procedente de acetonitrilo y analizada a alrededor de 298°K.

La Figura 27 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para un solvato de acetonitrilo de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, que se registró usando un difractómetro de rayos X del polvo PANalytical X'Pert Plus en la geometría 2 θ ; ángulos de barrido 5,0° - 40,0° 2 θ .

5 La Figura 28 representa los patrones de difracción de rayos X del polvo transitorios observados a medida que la Forma IV de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea se convierte en la Forma I, que se registró usando un difractómetro de rayos X del polvo PANalytical X'Pert Plus en la geometría 2 θ ; ángulos de barrido 5,0° - 40,0° 2 θ .

10 La Figura 29 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para un solvato de tetrahidrofurano de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea, que se registró usando un difractómetro de rayos X del polvo PANalytical X'Pert Plus en la geometría 2 θ ; ángulos de barrido 5,0° - 40,0° 2 θ .

La Figura 30 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para un solvato de heptano de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, que se registró usando un difractómetro de rayos X del polvo PANalytical X'Pert Plus en la geometría zeta/zeta; ángulos de barrido 5,0° - 40,0° 2 θ .

15 La Figura 31 representa un patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para la Forma II de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I), que se registró usando un difractómetro de rayos X del polvo PANalytical X'Pert Plus en la geometría zeta/zeta; ángulos de barrido 5,0° - 40,0° 2 θ .

Descripción detallada de la invención

Definiciones

20 Los términos "trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}" y "enfermedad relacionada con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}", según se usan en la presente, se refieren respectivamente a un trastorno o una enfermedad en un individuo, que se puede prevenir, inhibir, mejorar, tratar o curar mediante la modulación (p. ej. agonismo, antagonismo o agonismo inverso) del receptor de serotonina 5HT_{2A}, por ejemplo, al administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención que comprende un modulador del receptor de serotonina 5HT_{2A}.

25 El término "que necesite tratamiento", según se usa en la presente, se refiere a un juicio realizado por un cuidador (p. ej. un médico, un enfermero, un enfermero practicante, etc. en el caso de los seres humanos; un veterinario en el caso de los animales, incluyendo mamíferos no humanos) que requiere un individuo o animal o se beneficiará del tratamiento. El juicio se realiza basándose en una variedad de factores que están en el ámbito de la experiencia de un cuidador, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o el animal está enfermo, o enfermará, como resultado de una enfermedad, una afección o un trastorno que se puede tratar mediante los compuestos de la invención. Según esto, los compuestos de la invención se pueden usar de un modo protector o preventivo; o los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, la afección o el trastorno.

35 El término "individuo", según se usa en la presente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente seres humanos.

40 El término "agonistas inversos", según se usa en la presente, se refiere a restos que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma activada constitutivamente del receptor, y que inhiben la respuesta intracelular de referencia iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel base normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuyen la unión de GTP a las membranas. Preferiblemente, la respuesta intracelular de referencia se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos 30%, más preferiblemente en al menos 50% y lo más preferiblemente en al menos 75%, en comparación con la respuesta de referencia en ausencia del agonista inverso.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico, que incluye una o más de las siguientes:

(1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, una afección o un trastorno en un individuo que pueda estar predispuesto a la enfermedad, la afección o el trastorno, pero todavía no experimenta o exhibe la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, una afección o un trastorno en un individuo que esté experimentando o exhibiendo la patología o la sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología); y

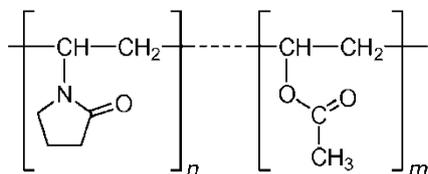
5 (3) Mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, una afección o un trastorno en un individuo que esté experimentando o exhibiendo la patología o la sintomatología de la enfermedad, la afección o el trastorno (es decir, invertir la patología y/o la sintomatología).

10 El término "mantenimiento del sueño", según se usa en la presente, se refiere a la capacidad para dormir sin interrupciones persistentes o períodos prolongados de vigilia. El insomnio de mantenimiento del sueño es una alteración para mantener el sueño después de que se consiga el comienzo del sueño. Se caracteriza por sueño persistentemente interrumpido sin dificultad para conciliar el sueño, y una alteración en la continuidad del sueño. Parámetros usados para medir el mantenimiento del sueño incluyen, pero no se limitan a, tiempo de vigilia después del comienzo del sueño (WASO) y número de despertares (NAW).

15 El término "calidad del sueño", según se usa en la presente, se refiere tanto a la valoración subjetiva dada por un individuo de cómo de reparador e inalterado ha sido el sueño (a través de un cuestionario estandarizado) como a una serie de medidas objetivas derivadas de polisomnografía. Ejemplos de cuestionarios de sueño estandarizados incluyen, pero no se limitan al Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (Buysse y cols., *Psychiatry Research* (1989), 28(2), 193-213). Ejemplos medidas objetivas de la calidad del sueño incluyen, pero no se limitan a, la cantidad y profundidad del sueño no REM, la cantidad de sueño REM y la organización temporal de las fases no REM y REM. Las medidas subjetivas y objetivas de la calidad del sueño no concuerdan necesariamente.

20 El término "sueño no reparador", según se usa en la presente, se refiere a un trastorno caracterizado por la valoración subjetiva dada por un individuo de que el sueño es inquieto, ligero o de escasa calidad, aunque la duración pueda parecer normal. El NRS está asociado a otros síntomas incluyendo, pero no limitados a, somnolencia diurna excesiva, cambios de estado de ánimo y deterioros cognitivos.

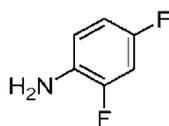
30 El término "coPVP", según se usa en la presente, se refiere a un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, número de registro del CAS 25086-89-9. El término se usa intercambiamente con los términos copolyvidonum Plasdone™, copovidona y copolividona. La coPVP tiene la siguiente fórmula estructural:



35 En algunas realizaciones, la coPVP es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una relación de 6:4 en masa, en donde $n \approx 1,2 m$. Ejemplos de coPVP incluyen, pero no se limitan a, Kollidon™ VA 64, Plasdone™ S-630 y similares.

El término "cps", según se usa en la presente, está destinado a referirse a la unidad de viscosidad dinámica conocida como el centipoise (cP). 1 cP = 1 milipascal segundo.

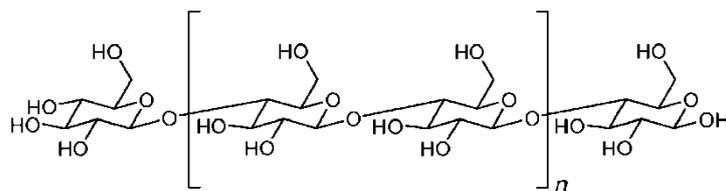
40 El término "DFA", según se usa en la presente, se refiere a 2,4-difluoroanilina, número de registro del CAS 367-25-9, que se representa mediante la siguiente fórmula:



DFA

45 El término "HDPE", según se usa en la presente, se refiere a polietileno de alta densidad.

El término "MCC", según se usa en la presente, se refiere a celulosa microcristalina, número de registro del CAS 9004-34-6. El término se usa intercambiamente con los términos gel de celulosa, celulosa cristalina y E460. La MCC tiene la siguiente fórmula estructural:



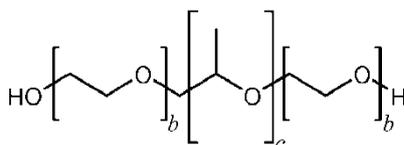
en la que $n \approx 220$. Ejemplos de MCC incluyen, pero no se limitan a, Avicel™ PH, Avicel™ PH 102, Celex™, Celphere™, Ceolus™ KG, Emcocel™, Ethispheres™, Fibrocel™, Pharmacel™, Tabulose™ y Vivapur™.

5

El término "PIC", según se usa en la presente, se refiere a polvo en cápsula.

El término "poloxámero", según se usa en la presente, se refiere a una clase de excipientes farmacéuticos que comprenden o consisten esencialmente bien en un solo compuesto o bien en una mezcla de compuestos preparados a partir de copolímeros de bloques sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno. En algunas realizaciones, un excipiente en este caso comprende o consiste esencialmente en un solo compuesto o una mezcla de compuestos de la siguiente fórmula:

10



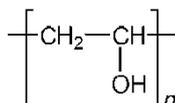
15

en la que "b" en cada presencia es independientemente un número entero entre 1 y 102; "c" es un número entero entre 1 y 57; $b + c + b$ es de 3 a 327; y el peso molecular medio del poloxámero es aproximadamente 17500 o menos. Los poloxámeros son conocidos o se pueden preparar mediante métodos de la técnica. Un número de poloxámeros está disponible comercialmente. Ejemplos representativos de un poloxámero incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 124 (Pluronic® L44NF), poloxámero 188 (Pluronic® F68NF), poloxámero 237 (Pluronic® F87NF), poloxámero 338 (Pluronic® F108NF), poloxámero 407 (Pluronic® F127NF) y similares.

20

El término "PVA", según se usa en la presente, se refiere a poli(alcohol vinílico), número de registro del CAS 9002-89-5. El término se usa intercambiamente con el término polímero de alcohol vinílico. El PVA tiene la siguiente fórmula estructural:

25



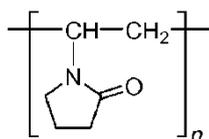
30

en la que n está entre 500 y 5000, equivalente a un intervalo de peso molecular de aproximadamente 20.000 a 200.000. En algunas realizaciones, el PVA es de alta viscosidad con un peso molecular ≈ 200.000 . En algunas realizaciones, el PVA es de viscosidad media con un peso molecular ≈ 130.000 . En algunas realizaciones, el PVA es de viscosidad media con un peso molecular ≈ 20.000 . Ejemplos de PVA incluyen, pero no se limitan a, Airvol™, Elvanol™ y Gohsenol™.

35

El término "PVP", según se usa en la presente, se refiere a polivinilpirrolidona. El término se usa intercambiamente con los términos, E1201, povidona, povidonum, poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno], polividona y polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona. La PVP tiene la siguiente fórmula estructural:

40



en la que el peso molecular es de aproximadamente 2500 a aproximadamente 3.000.000. Ejemplos de PVP incluyen, pero no se limitan a, Kollidon™, Kollidon™ VA 64, Plasdone™, Plasdone™ K-29/32 y Kollidon™ 30.

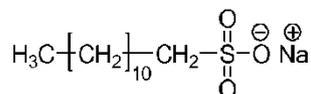
45

El término "%RSD", según se usa en la presente, se refiere a la desviación estándar relativa, que es el valor absoluto del coeficiente de variación expresado como un porcentaje. El término se usa ampliamente en química analítica para expresar la precisión de un ensayo:

(desviación estándar de la serie X) x 100 / (media de la serie X) = desviación estándar relativa.

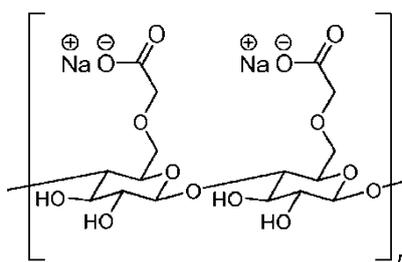
El término "SGC", según se usa en la presente, se refiere a una cápsula de gelatina blanda.

El término "SLS", según se usa en la presente, se refiere a laurilsulfato sódico, que tiene la siguiente fórmula estructural:



5

El término "xCMC", según se usa en la presente, se refiere a croscarmelosa sódica, número de registro del CAS 74811-65-7. El término se usa intercambiamente con los términos carmellosum natricum conexum, carboximetilcelulosa sódica reticulada y goma de celulosa modificada. La xCMC es un polímero reticulado de carboximetilcelulosa sódica. La carboximetilcelulosa sódica tiene la siguiente fórmula estructural:



10

Ejemplos de xCMC incluyen, pero no se limitan a, Ac-Di-Sol™, Explocel™, Nymcel™ ZSX, Pharmacel™ XL, Primellose™, Solutab™ y Vivasol™.

El término "xPVP", según se usa en la presente, se refiere a povidona reticulada, número de registro del CAS 9003-39-8, en donde la povidona tiene la misma definición que se describe en la presente. El término se usa intercambiamente con los términos crospovidona, crospovidonum, E1202, polivinilpirrolidona, PVPP, 1-vinil-2-pirrolidinona y homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona. Ejemplos de xPVP incluyen, pero no se limitan a, PolyPlasdone™ XL, PolyPlasdone™ XL-10, Kollidon™ CL y Kollidon™ CL-M.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación con una sola realización. A la inversa, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar separadamente o en cualquier subcombinación adecuada.

Todas las combinaciones de las realizaciones que tratan los aspectos descritos en la presente son abarcadas específicamente por la presente invención exactamente como si todas y cada una de las combinaciones se citaran explícitamente de forma individual, en la medida que estas combinaciones abarquen posibles aspectos. Además, todas las subcombinaciones de las realizaciones contenidas dentro de los aspectos descritos en la presente, así como todas las subcombinaciones de las realizaciones contenidas dentro de todos los otros aspectos descritos en la presente, también son abarcadas específicamente por la presente invención exactamente como si todas y cada una de las subcombinaciones de todas las realizaciones se citaran explícitamente en la presente.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea; y

b. un excipiente seleccionado de: PVP y coPVP;

en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido o un polvo en cápsula (PIC).

En algunas realizaciones, la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea es la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.

40

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea y dicho excipiente en una relación de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:1 en peso.

5 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea y dicho excipiente en una relación de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:5 en peso.

10 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea y dicho excipiente en una relación de aproximadamente 1:8 en peso.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además metilcelulosa.

15 En algunas realizaciones, la metilcelulosa es metilcelulosa de 4000 cps.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende metilcelulosa en una cantidad entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% en peso de la composición total.

20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende metilcelulosa en una cantidad entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 8% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende metilcelulosa en una cantidad entre aproximadamente 1% y aproximadamente 5% en peso de la composición total.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, el excipiente es PVP.

30 En algunas realizaciones, la PVP es PVP Plasdone™ K-29/32.

En algunas realizaciones, la PVP es PVP Kollidon™ 30.

35 En algunas realizaciones, el excipiente es coPVP.

En algunas realizaciones, el coPVP es coPVP Kollidon™ VA 64.

40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, el monohidrato de lactosa es monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316.

45 En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina Avicel™ PH102.

En algunas realizaciones, la crospovidona se selecciona de: crospovidona PolyPlasdone™ XL y crospovidona Kollidon™ CL.

50 En algunas realizaciones, el estearato magnésico es estearato magnésico HyQual™ 5712 no bovino.

En algunas realizaciones, el dióxido de silicio es dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™.

55 En algunas realizaciones, la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea está en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 39% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 38% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 37% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 36% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 35% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 34% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 33% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 32% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 31% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 30% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 29% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 28% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 27% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 26% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 25% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 24% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 23% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 22% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 21% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 20% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 19% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 18% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 17% a aproximadamente 0,001%,

- aproximadamente 16% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 15% a aproximadamente 0,001%,
aproximadamente 14% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 13% a aproximadamente 0,001%,
aproximadamente 12% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 11% a aproximadamente 0,001%,
aproximadamente 10% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 9% a aproximadamente 0,001%,
5 aproximadamente 8% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 7% a aproximadamente 0,001%,
aproximadamente 6% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 5% a aproximadamente 0,001%,
aproximadamente 4% a aproximadamente 0,001%, aproximadamente 3% a aproximadamente 0,001%,
aproximadamente 2% a aproximadamente 0,001% o aproximadamente 1% a aproximadamente 0,001%, cada una
en peso de la composición total.
- 10 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 30% en peso de la composición total.
- 15 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% en peso de la composición total.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad entre aproximadamente 2% y aproximadamente 10% en peso de la composición total.
- 25 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad entre aproximadamente 3% y aproximadamente 7% en peso de la composición total.
- 30 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total.
- 35 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden el excipiente en una cantidad entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 90% en peso de la composición total.
- 40 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden el excipiente en una cantidad entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% en peso de la composición total.
- 45 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden el excipiente en una cantidad entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70% en peso de la composición total.
- 50 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden el excipiente en una cantidad entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50% en peso de la composición total.
- En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden el excipiente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total.
- 45 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:
- a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% en peso de la composición total;
 - b. dicho excipiente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso de la composición total; y
 - c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de la composición total.
- 55 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:
- a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% en peso de la composición total;
 - b. dicho excipiente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso de la composición total; y

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 5
- a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total;
 - b. dicho excipiente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total; y
 - c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 10
- a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total;
 - b. dicho excipiente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total; y
 - c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 15
- a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea;
 - b. PVP;
 - c. metilcelulosa;
 - d. monohidrato de lactosa;
 - e. celulosa microcristalina;
 - f. crospovidona;
 - 20 g. laurilsulfato sódico;
 - h. estearato magnésico; y
 - i. dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 25
- a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
 - b. PVP;
 - c. metilcelulosa;
 - d. monohidrato de lactosa;
 - e. celulosa microcristalina;
 - f. crospovidona;
 - 30 g. laurilsulfato sódico;

h. estearato magnésico; y

i. dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea;

5 b. coPVP;

c. metilcelulosa;

d. monohidrato de lactosa;

e. celulosa microcristalina;

f. crospovidona;

10 g. laurilsulfato sódico;

h. estearato magnésico; y

i. dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

15 b. coPVP;

c. metilcelulosa;

d. monohidrato de lactosa;

e. celulosa microcristalina;

f. crospovidona;

20 g. laurilsulfato sódico;

h. estearato magnésico; y

i. dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

25 a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total;

b. PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa de 4000 cps en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

30 d. monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina Avicel™ PH102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. crospovidona Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

5 h. estearato magnésico HyQual™ 5712 en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y

i. dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™ en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

10 a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total;

b. PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa de 4000 cps en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

15 d. monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina Avicel™ PH102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. crospovidona Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

20 g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

h. estearato magnésico HyQual™ 5712 en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y

i. dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™ en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

25 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total;

b. coPVP Kollidon™ VA 64 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa de 4000 cps en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

30 d. monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina Avicel™ PH102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. crospovidona Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

35 g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

- h. estearato magnésico HyQual™ 5712 en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y
- i. dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™ en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.
- 5 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden:
- a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total;
- b. coPVP Kollidon™ VA 64 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;
- c. metilcelulosa de 4000 cps en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- 10 d. monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;
- e. celulosa microcristalina Avicel™ PH102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;
- f. Kollidon™ CL crospovidona en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;
- 15 g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- h. estearato magnésico HyQual™ 5712 en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y
- i. dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™ en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas que comprenden 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg.
- 25 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido.
- 30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido de granulación en húmedo.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de un polvo en cápsula (PIC).
- 35 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en las que la administración oral a monos cynomolgus macho de la composición farmacéutica que contiene aproximadamente 10 mg de la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea proporciona un $AUC_{0-\infty}$ para la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea de aproximadamente 1,5 h.µg/ml.
- 40 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en las que la administración oral a monos cynomolgus macho de la composición farmacéutica que contiene aproximadamente 10 mg de la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea proporciona una $C_{máx}$ para la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea de aproximadamente 0,23 µg/ml.
- 45 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en las que la administración oral a monos cynomolgus macho de la composición farmacéutica que contiene aproximadamente 30 mg de la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea proporciona un $AUC_{0-\infty}$ para la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea de aproximadamente 5,0 h.µg/ml.
- 50

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en las que la administración oral a monos cynomolgus macho de la composición farmacéutica que contiene aproximadamente 30 mg de la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ para la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea de aproximadamente 0,50 µg/ml.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido de compresión directa.
- 10 En algunas realizaciones, el comprimido de compresión directa está revestido con una barrera antihumedad.
- En algunas realizaciones, la barrera antihumedad es Opadry® II Blue.
- 15 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en las que la administración oral a monos cynomolgus macho de la composición farmacéutica que contiene aproximadamente 40 mg de la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea proporciona un $AUC_{0-\infty}$ para la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea de aproximadamente 4,2 h.µg/ml.
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en las que la administración oral a monos cynomolgus macho de la composición farmacéutica que contiene aproximadamente 40 mg de la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ para la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea de aproximadamente 0,46 µg/ml.
- 25 En algunas realizaciones, la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg o aproximadamente 50 mg.
- 30 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:
- a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de la composición total;
 - 35 b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
 - c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
 - d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
 - e. un revestimiento hidrófugo;
- 40 en donde la composición en forma de comprimido, después de la administración oral de una dosis de 40 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea a un mono cynomolgus macho proporciona un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 4,2 h.µg/ml o una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 0,46 µg/ml.
- 45 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:
- a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de la composición total;
 - b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
 - 50 c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
 - d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo;

en donde la composición en forma de comprimido, después de la administración oral de una dosis de 40 mg de la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea a un mono cynomolgus macho proporciona un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 4,2 h.µg/ml, o una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 0,46 µg/ml.

5 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de la composición total;

10 b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

15 e. un revestimiento hidrófugo;

en donde la composición en forma de comprimido, después de la administración oral de una dosis de 40 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea a un mono cynomolgus macho proporciona un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 4,2 h.µg/ml, o una $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 0,46 µg/ml.

20 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso de la composición total;

25 b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo;

30 en donde la composición en forma de comprimido, después de la administración oral de una dosis de 40 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea a un mono cynomolgus macho proporciona un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente 4,2 h.µg/ml, o una a $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 0,46 µg/ml.

35 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. aproximadamente 10 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

40 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- 5 a. aproximadamente 10 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- 10 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
- e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- 15 a. aproximadamente 10 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
- 20 e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- 25 a. aproximadamente 10 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
- 30 e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- 35 a. aproximadamente 20 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

5 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. aproximadamente 20 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

10 c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

15 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. aproximadamente 20 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

20 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

25 a. aproximadamente 20 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

30 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

35 a. aproximadamente 30 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

5 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

10 a. aproximadamente 30 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

15 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. aproximadamente 30 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

20 b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

25 e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. aproximadamente 30 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

30 b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

35 e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- a. aproximadamente 40 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 5 b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
- e. un revestimiento hidrófugo.

10 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- a. aproximadamente 40 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 15 b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
- e. un revestimiento hidrófugo.

20 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- a. aproximadamente 40 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 25 c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y
- e. un revestimiento hidrófugo.

30 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

- a. aproximadamente 40 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;
- 35 c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

5 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

a. aproximadamente 50 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

10 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

15 a. aproximadamente 50 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. PVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

20 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

25 a. aproximadamente 50 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

30 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de comprimido para la administración oral que consisten esencialmente en:

35 a. aproximadamente 50 mg de Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

b. coPVP en una relación de aproximadamente 8:1 en peso en comparación con la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

5 d. al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio; y

e. un revestimiento hidrófugo.

Estuches de la presente invención

10 Un aspecto de la presente invención trata de composiciones farmacéuticas de la presente invención en forma de estuche que permiten a un experto en la técnica preparar un régimen terapéutico deseado para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

15 En algunas realizaciones, los estuches también comprenden un recipiente para las composiciones farmacéuticas tal como una botella o un blíster. Los blísteres son muy conocidos en la industria del envasado y se están usando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares).
 20 Los blísteres consisten generalmente en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman oquedades en la hoja de plástico. Las oquedades tienen el tamaño y la conformación de los comprimidos o las cápsulas que se van a envasar. Posteriormente, los comprimidos o las cápsulas se colocan en las oquedades y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la que se formaban las oquedades. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en las oquedades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas se puedan retirar del blíster al aplicar presión manualmente sobre las oquedades de modo que se forme una abertura en la hoja en el lugar de la oquedad. El comprimido o la cápsula se puede retirar a continuación a través de dicha
 25 abertura. Ejemplos adicionales de recipientes incluyen, pero no se limitan a, jeringas, cajas, bolsas y similares. En algunas realizaciones, los estuches comprenden directrices para la administración de las composiciones farmacéuticas.

30 Un aspecto de la presente invención trata de estuches para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo que comprenden un recipiente y una composición farmacéutica de la presente invención.

En algunas realizaciones, el estuche comprende formas de dosificación unitaria individuales de una composición farmacéutica de la presente invención.

35 En algunas realizaciones, el estuche comprende además instrucciones para el uso de la composición farmacéutica.

Métodos para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención

40 Un aspecto de la presente invención trata de métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea; y

b. un excipiente seleccionado de: PVP y coPVP;

45 que comprenden combinar dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y dicho excipiente en un mezclador;

en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido o un polvo en cápsula (PIC).

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

50 a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea;

b. un excipiente seleccionado de: PVP y coPVP; y

c. metilcelulosa

que comprenden combinar dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, dicho excipiente y dicha metilcelulosa en un mezclador.

5 En algunas realizaciones, la metilcelulosa es metilcelulosa de 4000 cps.

En algunas realizaciones, la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea es la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.

10 En algunas realizaciones, el excipiente es PVP.

En algunas realizaciones, la PVP es PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30.

En algunas realizaciones, el excipiente es coPVP.

15

En algunas realizaciones, el coPVP es PVP Kollidon™ VA 64.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio.

20

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

25

a. combinar 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, PVP, metilcelulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y dióxido de silicio para producir una primera combinación;

b. desagregar dicha primera combinación en un molino cónico; y

c. combinar dicha primera combinación con estearato magnésico.

30

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la composición total;

b. PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

35

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. monohidrato de lactosa 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina PH-102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

40

h. estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y

i. dióxido de silicio en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprenden:

a. combinar la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, PVP, metilcelulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y dióxido de silicio para producir una primera combinación;

b. desagregar dicha primera combinación en un molino cónico; y

5 c. combinar dicha primera combinación con estearato magnésico.

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la composición total;

10 b. PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. monohidrato de lactosa 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina PH-102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

15 f. Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

h. estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y

i. dióxido de silicio en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

20 En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprenden:

a. combinar 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, coPVP, metilcelulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y dióxido de silicio to produce una primera combinación;

b. desagregar dicha primera combinación en un molino cónico; y

25 c. combinar dicha primera combinación con estearato magnésico.

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la composición total;

30 b. coPVP Kollidon™ VA 64 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. monohidrato de lactosa 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina PH-102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

- g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- h. estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y
- i. dióxido de silicio en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

5 En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprenden:

- a. combinar la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, coPVP, metilcelulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y dióxido de silicio to produce una primera combinación;
- b. desagregar dicha primera combinación en un molino cónico; y
- 10 c. combinar dicha primera combinación con estearato magnésico.

En algunas realizaciones, los métodos son métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención que comprende:

- a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la composición total;
- 15 b. coPVP Kollidon™ VA 64 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- d. monohidrato de lactosa 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;
- e. celulosa microcristalina PH-102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;
- f. Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;
- 20 g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- h. estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y
- i. dióxido de silicio en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

25 En algunas realizaciones, los métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención comprenden además la etapa de comprimir dicha composición farmacéutica en comprimidos.

En algunas realizaciones, los métodos para preparar una composición farmacéutica de la presente invención comprenden además la etapa de revestir dichos comprimidos con una barrera antihumedad.

30 En algunas realizaciones, la barrera antihumedad es Opadry® II Blue.

Formas de dosificación de la presente invención

Un aspecto de la presente invención trata de formas de dosificación que comprenden una composición farmacéutica de la presente invención, en donde la forma de dosificación comprende:

- 35 a. de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; y
- b. un excipiente seleccionado de PVP o coPVP.

En algunas realizaciones, la 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea es la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además metilcelulosa.

En algunas realizaciones, la metilcelulosa es metilcelulosa de 4000 cps.

5

En algunas realizaciones, el excipiente es PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30.

En algunas realizaciones, el excipiente es coPVP Kollidon™ VA 64.

10 En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende:

a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea y PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una relación de aproximadamente 1:8; y

b. aproximadamente 2% de metilcelulosa de 4000 cps.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende:

15 a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una relación de aproximadamente 1:8; y

b. aproximadamente 2% de metilcelulosa de 4000 cps.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende:

20 a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea y coPVP Kollidon™ VA 64 en una relación de aproximadamente 1:8; y

b. aproximadamente 2% de metilcelulosa de 4000 cps.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende:

a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y coPVP Kollidon™ VA 64 en una relación de aproximadamente 1:8; y

25 b. aproximadamente 2% de metilcelulosa de 4000 cps.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación es adecuada para la administración oral.

30 En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.

35 En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende: 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 80 mg o 100 mg de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.

Formas cristalinas

40 También se describe en la presente la preparación de la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) y composiciones de la misma. La Forma I se puede identificar por su distintivo único de estado sólido con respecto a, por ejemplo, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), la difracción de rayos X del polvo (PXRD), la espectroscopía Raman IR y otros métodos en estado sólido. Una caracterización adicional con respecto al contenido de agua o disolvente de la forma cristalina se puede calibrar mediante cualquiera de los siguientes métodos, por ejemplo, análisis termogravimétrico (TGA), DSC y similares.

45 Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas para episodios térmicos dependerán de la velocidad de cambio de temperatura así como la técnica de preparación de muestras y el instrumento particular empleado. Así, los valores indicados en la presente relativos a termogramas de DSC pueden variar en más o menos aproximadamente 4°C. Los valores indicados en la presente relativos a termogramas de DSC también pueden variar en más o menos aproximadamente 20 julios por gramo. En muestras contaminadas con la Forma II de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, los valores indicados en la presente relativos

50

a termogramas de DSC pueden variar en más o menos > 20 julios por gramo. Para la PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de muestras, el procedimiento de montaje de muestras y el instrumento particular empleado. Por otra parte, la variación instrumental y otros factores a menudo pueden afectar a los valores 2θ . Por lo tanto, las asignaciones de los picos de los patrones de difracción pueden variar en más o menos aproximadamente $0,2^\circ 2\theta$. Para el TGA, las características indicadas en la presente pueden variar en aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$. Las características de TGA indicadas en la presente también pueden variar en aproximadamente $\pm 2\%$ de cambio de peso debido a, por ejemplo, la variación de la muestra. Una caracterización adicional con respecto a la higroscopicidad de la forma cristalina se puede calibrar, por ejemplo, mediante sorción dinámica de vapor (DVS). Las características de DVS indicadas en la presente pueden variar en aproximadamente $\pm 5\%$ de humedad relativa. Las características de DVS indicadas en la presente también pueden variar y en aproximadamente $\pm 5\%$ de cambio de peso.

Las propiedades físicas de la Forma cristalina I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se resumen en la Tabla A posteriormente.

Tabla A
Caracterización de la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I)

PXRD	Figura 21: Picos de aproximadamente 17% o más de intensidad relativa a $5,6^\circ$, $7,4^\circ$, $11,2^\circ$, $21,1^\circ$ y $25,0^\circ 2\theta$
DSC	Figura 22: una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de aproximadamente 170°C , un flujo térmico asociado de aproximadamente 64 julios por gramo y una temperatura máxima de aproximadamente 172°C
FT RAMAN	Figura 23: Picos en 3086, 2955, 2840, 1656, 1622, 1605, 1572, 1534, 1004, 1004, 964, 911, 759, 751, 732, 723, 673, 505, 390, 335 y 315 cm^{-1}
TGA	Figura 24: pérdida de peso insignificante por debajo de aproximadamente 150°C

La pérdida de peso insignificante observada en los datos de TGA sugiere que la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) es una forma cristalina anhidra no solvatada. El termograma de DSC revela adicionalmente una endoterma de fusión con un inicio a aproximadamente 170°C .

También se describe en la presente la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos expresados en cuanto a 2θ a aproximadamente $5,6^\circ$ y aproximadamente $21,1^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende un pico, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $7,4^\circ$ y aproximadamente $11,2^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende un pico, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$ y aproximadamente $21,1^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende un pico, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$. En otras realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 21, en donde por "sustancialmente" se entiende que los picos presentados pueden variar en aproximadamente $\pm 0,2^\circ 2\theta$ y también pueden variar las intensidades relativas de los picos presentados.

En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de aproximadamente 165°C a aproximadamente 175°C . En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada a aproximadamente 170°C . En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura máxima entre aproximadamente 167°C y aproximadamente 177°C . En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura máxima a aproximadamente 172°C . En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un flujo térmico asociado de aproximadamente 59 julios por gramo a aproximadamente 69 julios por gramo. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con un flujo térmico asociado de aproximadamente 64 julios por gramo. En realizaciones adicionales, la forma cristalina tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente como en mostrado en la Figura 22, en donde por "sustancialmente" se entiende que las características de DSC presentadas pueden variar en aproximadamente $\pm 4^\circ\text{C}$ y también pueden variar las características de DSC presentadas en aproximadamente ± 20 julios por gramo.

En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea tiene un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 1327 cm^{-1} y aproximadamente 1657 cm^{-1} . En

algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 1327 cm^{-1} , aproximadamente 1622 cm^{-1} y aproximadamente 1657 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 732 cm^{-1} , aproximadamente 1327 cm^{-1} , aproximadamente 1573 cm^{-1} , aproximadamente 1605 cm^{-1} , aproximadamente 1622 cm^{-1} y aproximadamente 1657 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un espectro Raman sustancialmente como el mostrado en la Figura 23.

En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea tiene una pérdida de peso de aproximadamente 2% o menos según se determina mediante análisis termogravimétrico a una temperatura de hasta aproximadamente 150°C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene una pérdida de peso de aproximadamente 0,5% o menos según se determina mediante análisis termogravimétrico a una temperatura de hasta aproximadamente 150°C. En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene una pérdida de peso de aproximadamente 0,1% o menos según se determina mediante análisis termogravimétrico a una temperatura de hasta aproximadamente 150°C. En algunas realizaciones, la forma cristalina has un termograma de análisis termogravimétrico sustancialmente como el mostrado en la Figura 24, en donde por "sustancialmente" se entiende que las características de TGA presentadas pueden variar en aproximadamente $\pm 5^\circ\text{C}$ y también que las características de TGA presentadas pueden variar en aproximadamente $\pm 2\%$ de cambio de peso

En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos expresados en cuanto a 2θ a aproximadamente $5,6^\circ$ y aproximadamente $21,1^\circ$; un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de aproximadamente 165°C a aproximadamente 175°C; y un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 1327 cm^{-1} y aproximadamente 1657 cm^{-1} .

En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos expresados en cuanto a 2θ a aproximadamente $7,4^\circ$ y aproximadamente $11,2^\circ$; un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de aproximadamente 170°C; y un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 1327 cm^{-1} , aproximadamente 1622 cm^{-1} y aproximadamente 1657 cm^{-1} .

En algunas realizaciones, la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos expresados en cuanto a 2θ a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$ y aproximadamente $21,1^\circ$; un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de aproximadamente 170°C, una temperatura máxima de aproximadamente 172°C y un flujo térmico asociado de aproximadamente 64 julios por gramo; un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 732 cm^{-1} , aproximadamente 1327 cm^{-1} , aproximadamente 1573 cm^{-1} , aproximadamente 1605 cm^{-1} , aproximadamente 1622 cm^{-1} y aproximadamente 1657 cm^{-1} ; y una pérdida de peso de aproximadamente 0,5% o menos según se determina mediante análisis termogravimétrico a una temperatura de hasta aproximadamente 150°C.

Composiciones

También se describen en la presente composiciones que comprenden la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, en donde las composiciones comprenden menos de 0,9% en moles de 1-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metoxi-3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)urea. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 0,1% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 1% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 5% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 10% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 15% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 20% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 30% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 40% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 50% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 60% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 70% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye

al menos aproximadamente 80% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 90% en peso de la composición. En algunas realizaciones, la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea constituye al menos aproximadamente 95% en peso de la composición.

También se describen en la presente composiciones que comprenden la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y menos de 0,9% en moles de 1-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metoxi-3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil)urea y que comprenden además un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición se formula para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición está en la forma de una píldora, una cápsula o un comprimido.

Indicaciones y métodos de tratamiento

Además de los usos beneficiosos precedentes para los moduladores de la actividad del receptor de serotonina 5-HT_{2A} divulgados en la presente, se cree que los compuestos divulgados en la presente son útiles en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos adicionales y en la mejora de los síntomas de los mismos. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

1. Trastornos del sueño.

Se presente en the National Sleep Foundation's 2002 Sleep In America Poll que 58% de los adultos encuestados dan cuenta de haber experimentado uno o más síntomas de insomnio al menos algunas noches a la semana en el último año. Adicionalmente, 35% de los adultos encuestados dicen haber experimentado síntomas similares al insomnio todas las noches o casi todas las noches.

El ciclo del sueño y la arquitectura del sueño normales se pueden alterar por una variedad de causas orgánicas así como influencias ambientales. Según the International Classification of Sleep Disorders, existen más de 80 trastornos del sueño reconocidos. De estos, los compuestos de la presente invención son eficaces, por ejemplo, en uno cualquiera o más de los siguientes trastornos del sueño (ICSD-International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee, American Sleep Disorders Association, 1990):

A. Disomnias

a. Trastornos del sueño intrínsecos:

Insomnio psicofisiológico, mala percepción del estado del sueño, insomnio idiopático, síndrome de apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño central, síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno periódico del movimiento de las extremidades, síndrome de las piernas inquietas y trastorno del sueño intrínseco NOS (no especificado de otro modo).

b. Trastornos del sueño extrínsecos:

Higiene del sueño inadecuada, trastorno ambiental del sueño, insomnio por altitud, trastorno adaptativo del sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por ausencia de establecimiento de límites, trastorno asociativo de inicio del sueño, síndrome de comidas (bebidas) nocturnas, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente de alcohol, trastorno del sueño inducido por toxinas y trastornos del sueño extrínsecos NOS.

c. Trastornos del sueño del ritmo circadiano:

Síndrome de cambio de zona horaria (desfase horario), trastorno del sueño por cambio de trabajo, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada, trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas y trastornos del sueño del ritmo circadiano NOS.

B. Parasomnias

a. Trastornos del despertar:

Despertares confusos, sonambulismo y terrores del sueño.

b. Trastornos de la transición sueño-vigilia:

Trastorno de movimiento rítmico, mioclonías del sueño, hablar en sueños y calambres nocturnos en las piernas.

C. Trastornos del sueño asociados con trastornos médicos psiquiátricos

a. Asociados con trastornos mentales:

Psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico y alcoholismo.

5 b. Asociados con trastornos neurológicos:

Trastornos degenerativos cerebrales, demencia, parkinsonismo, insomnio familiar letal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño y cefaleas relacionadas con el sueño.

c. Asociados con otros trastornos médicos:

10 Encefalitis letárgica, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma relacionada con el sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, úlcera gastroduodenal, síndrome de fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y trastorno del sueño posquirúrgico.

15 Los efectos de la privación de sueño son más que una somnolencia diurna excesiva. Los insomnes crónicos presentan niveles elevados de estrés, ansiedad, depresión y enfermedades (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, *Insomnia Facts Sheet*, Oct. 1995). Una evidencia preliminar sugiere que tener un trastorno del sueño que provoque una pérdida de sueño significativa puede contribuir a un incremento de la sensibilidad a infecciones debido a inmunosupresión, complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión, arritmias cardíacas, apoplejía e infarto de miocardio, tolerancia comprometida a la glucosa, incremento de la obesidad y síndrome metabólico. Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o aliviar estas complicaciones al mejorar la calidad del sueño.

20 La clase más común de medicamentos para la mayoría de los trastornos del sueño son las benzodiazepinas, pero el perfil de efectos adversos de las benzodiazepinas incluye sedación diurna, disminución de la coordinación motriz y deterioros cognitivos. Por otra parte, en the National Institutes of Health Consensus Conference on Sleeping Pills and Insomnia en 1984, se desarrollaron directrices que disuadían del uso de estos hipnóticos sedantes más allá de 4-6 semanas debido a los problemas surgidos acerca del mal uso de los fármacos, la dependencia, la abstinencia y el insomnio por efecto rebote. Por lo tanto, es deseable tener un agente farmacológico para el tratamiento del insomnio, que sea más eficaz y/o tenga menos efectos secundarios que los usados actualmente. Además, las benzodiazepinas se usan para inducir el sueño, pero tienen poco o ningún efecto sobre el mantenimiento del sueño, la consolidación del sueño o el sueño de onda lenta. Por lo tanto, los trastornos de mantenimiento del sueño actualmente no se tratan bien.

25 Estudios clínicos con agentes de un mecanismo de acción similar a los compuestos de la presente invención han demostrado mejoras significativas sobre parámetros del sueño objetivos y subjetivos en voluntarios sanos normales así como en pacientes con trastornos del sueño y trastornos del estado de ánimo [Sharpley A. L., y cols., *Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT_{2A} and 5HT_{2C} Receptors. Neuropharmacology*, 1994, Vol. 33(3/4):467-71; Winokur A., y cols., *Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. Soc. de Biol. Psych.*, 2000, Vol. 48:75-78; y Landolt H. P., y cols., *Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. Neuropsychopharmacology*, 1999, Vol. 21(3):455-66].

30 Algunos trastornos del sueño se encuentran a veces junto con otras afecciones y según esto esas afecciones se pueden tratar mediante las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, pero no limitado a, los pacientes que sufren trastornos del estado de ánimo típicamente sufren un trastorno del sueño que se puede tratar mediante las composiciones de la presente invención. Tener un agente farmacológico que trate dos o más afecciones existentes o potenciales, como lo hace la presente invención, es más económico, conduce a mejor cumplimiento terapéutico y tiene menos efectos secundarios que tomar dos o más agentes.

35 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para el uso en el tratamiento de trastornos del sueño. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un agente farmacéutico, que pueda ser útil en el tratamiento de dos o más afecciones en las que una de las afecciones es un trastorno del sueño. Los compuestos de la presente invención descritos aquí se pueden usar solos o en combinación con un inductor sueva del sueño (es decir, un antihistamínico).

Arquitectura del sueño:

El sueño comprende dos estados fisiológicos: sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) y sueño con movimientos oculares rápidos (REM). El sueño NREM consiste en cuatro estadios, cada uno de los cuales se caracteriza por patrones de ondas cerebrales progresivamente más lentos, indicando los patrones más lentos un sueño más profundo. El llamado sueño delta, los estadios 3 y 4 del sueño NREM, es el tipo de sueño más profundo y más reconfortante. Muchos pacientes con trastornos del sueño son incapaces de alcanzar adecuadamente el sueño reparador de los estadios 3 y 4. En términos clínicos, los patrones de sueño de los pacientes se describen como as fragmentados, lo que significa que los pacientes pasan mucho tiempo alternando ente los estadios 1 y 2 (semivigilia) y que están despiertos y muy poco tiempo en sueño profundo. Según se usa en la presente, el término "arquitectura fragmentada del sueño" significa que un individuo, tal como un paciente con un trastorno del sueño, pasa la mayoría de su tiempo de sueño en los estadios de sueño NREM 1 y 2, períodos de sueño más ligeros de los que el individuo se puede despertar fácilmente hasta un estado de vigilia por estímulos externos limitados. Como resultado, el individuo sufre ciclos a través de ratos frecuentes de sueño ligero interrumpidos por despertares frecuentes a lo largo del período de sueño. Muchos trastornos del sueño se caracterizan por una arquitectura fragmentada del sueño. Por ejemplo, muchos pacientes ancianos con quejas de sueño tienen dificultad para conseguir ratos largos de sueño reconfortante profundo (estadios NREM 3 y 4) y en cambio pasan la mayoría de su tiempo de sueño en los estadios de sueño NREM 1 y 2.

En contraste con la arquitectura fragmentada del sueño, según se usa en la presente, el término "consolidación del sueño" significa un estado en el que el número de ratos de sueño NREM, particularmente los estadios 3 y 4, y la duración de esos ratos se incrementan, mientras que el número y la duración de los ratos de vigilia se disminuyen. En esencia, la arquitectura del sueño del paciente con un trastorno del sueño se consolida hasta un estado de sueño con período incrementados de sueño y menos despertares durante la noche. Se pasa más tiempo en sueño de onda lenta (estadios 3 y 4) con menos oscilaciones entre los estadios 1 y 2. Los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces para consolidar patrones de sueño de modo que el paciente con sueño previamente fragmentado pueda alcanzar ahora un sueño reparador de onda delta durante períodos más prolongados y más constantes.

A medida que el sueño se mueve desde el estadio 1 a estadios posteriores, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea disminuyen, el gasto metabólico y el consumo de glucosa caen y los músculos se relajan. En una arquitectura del sueño normal, el sueño NREM constituyen aproximadamente 75-80% del tiempo de sueño total; suponiendo el estadio 1 2-5% del tiempo de sueño total, el estadio 2 aproximadamente 45-50%, el estadio 3 alrededor de 3-8% y el estadio 4 alrededor de 10-15%. Aproximadamente 90 minutos después del comienzo del sueño, el sueño NREM da paso al primer episodio de sueño REM de la noche. El REM constituye alrededor de 20-25% del tiempo de sueño total. En contraste con el sueño NREM, el sueño REM se caracteriza por pulso, respiración y presión sanguínea altos, así como otros patrones biológicos similares a los observados en el estadio de vigilia activo. De ahí que el sueño REM también se conozca como "sueño paradójico". El comienzo del sueño se produce durante el sueño NREM y tarda 10-20 minutos en adultos jóvenes sanos. Los cuatro estadios de sueño NREM junto con la fase REM forman un ciclo de sueño completo que se repite a lo largo de la duración del sueño, habitualmente cuatro o cinco veces. La naturaleza cíclica del sueño es regular y segura: un período REM se produce aproximadamente cada 90 minutos durante la noche. Sin embargo, el primer período REM tiende a ser el más corto, durando a menudo menos de 10 minutos, mientras que los períodos REM posteriores pueden durar hasta 40 minutos. Con el envejecimiento, el tiempo entre el momento de acostarse y el comienzo del sueño se incrementa y la cantidad total de sueño nocturno disminuye debido a cambios en la arquitectura del sueño que deterioran el mantenimiento del sueño así como la calidad del sueño. Tanto el sueño NREM (particularmente los estadios 3 y 4) como el REM se reducen. Sin embargo, el sueño NREM en estadio 1, que es el sueño más ligero, se incrementa con la edad.

Según se usa en la presente, el término "potencia delta" significa una medida de la duración de la actividad EEG en el intervalo de 0,5 a 3,5 Hz durante el sueño NREM y se cree que es una medida del sueño más profundo y más reconfortante. Se establece como hipótesis que la potencia delta es una medida de un proceso teórico llamado Proceso S y se cree que está inversamente relacionada con la cantidad de sueño que experimenta un individuo durante un período de sueño dado. El sueño es controlado por mecanismos homeostáticos; por lo tanto, cuanto menos se duerme, mayor es el impulso de dormir. Se cree que el Proceso S se construye a lo largo del período de vigilia y se descarga lo más eficazmente durante el sueño de potencia delta. La potencia delta es una medida de la magnitud del Proceso S antes del período de sueño. Cuanto más se permanece despierto, mayor es el Proceso S o el impulso de dormir y así mayor es la potencia delta durante el sueño NREM. Sin embargo, los individuos con trastornos del sueño tienen dificultad para alcanzar el sueño de onda delta y así tienen una gran acumulación de Proceso S con una capacidad limitada para descargar esta acumulación durante el sueño. Agonistas de 5-HT_{2A} probados preclínicamente y clínicamente imitan el efecto de la privación de sueño sobre la potencia delta, sugiriendo que los sujetos con trastornos del sueño tratados con un agonista inverso o antagonista de 5-HT_{2A} serán capaces de alcanzar un sueño más profundo que es más reconfortante. Estos mismos efectos no se han observado con las farmacoterapias comercializadas actualmente. Además, las farmacoterapias comercializadas actualmente para el sueño tienen efectos secundarios tales como efectos de resaca o adicción que están asociados con el receptor de GABA. Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} no eligen como diana el receptor de GABA y así estos efectos secundarios no son un problema.

Determinaciones subjetivas y objetivas de trastornos del sueño:

Hay un número de modos para determinar si el comienzo, la duración o la calidad del sueño (p. ej., sueño no reparador o reparador) están deteriorados o mejorados. Un método es una determinación subjetiva del paciente, p. ej. si se siente amodorrado o descansado durante la vigilia. Otros métodos implican la observación del paciente por otro durante el sueño, p. ej. cuánto tarda el paciente en dormirse, cuantas veces se despierta el paciente durante la noche, cuán inquieto está el paciente durante el sueño, etc. Otro método es medir los estadios de sueño objetivamente usando polisomnografía.

La polisomnografía es la comprobación de múltiples parámetros electrofisiológicos durante el sueño e incluye generalmente la medida de la actividad EEG, la actividad electrooculográfica y la actividad electromiográfica, así como otras medidas. Estos resultados, junto con las observaciones, pueden medir no solo la latencia del sueño (la cantidad de tiempo requerida para dormirse), sino también la continuidad del sueño (balance de sueño y vigilia) y la consolidación del sueño (porcentaje de tiempo de sueño transcurrido en onda delta o sueño reparador) que pueden ser una indicación de la calidad del sueño.

Hay cinco estadios distintos de sueño, que se pueden medir mediante polisomnografía: sueño con movimientos oculares rápidos (REM) y cuatro estadios de sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) (estadios 1, 2, 3 y 4). El sueño NREM de estadio 1 es una transición de la vigilia al sueño y ocupa aproximadamente 5% del tiempo transcurrido durmiendo en adultos sanos. El sueño NREM en estadio 2, que se caracteriza por formas de ondas EEG específicas (husos del sueño y complejos K), ocupa aproximadamente 45-50% del tiempo transcurrido durmiendo. El sueño NREM de los estadios 3 y 4 (también conocidos colectivamente como sueño de onda lenta y sueño de onda delta) son los niveles más profundos de sueño y ocupan aproximadamente 10-20% del tiempo de sueño. El sueño REM, durante el cual se producen la mayoría de los sueños vívidos, ocupa aproximadamente 20-25% del sueño total.

Estos estadios de sueño tienen una organización temporal característica a lo largo de la noche. Los estadios de NREM 3 y 4 tienden a producirse en el primer tercio a la mitad de la noche y e incrementan su duración en respuesta a la privación de sueño. El sueño REM se produce cíclicamente a lo largo de la noche, alternándose con el sueño NREM aproximadamente cada 80-100 minutos. Los períodos de sueño REM incrementan su duración cerca de la mañana. El sueño humano también varía característicamente a lo largo de la vida. Después de una estabilidad relativa con grandes cantidades de sueño de onda lenta en la infancia y la primera adolescencia, la continuidad y la profundidad del sueño se deterioran a lo largo del período de la edad adulta. Este deterioro se refleja por un incremento de la vigilia y el sueño en estadio 1 y una disminución del sueño en los estadios 3 y 4.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de los trastornos del sueño caracterizados por una somnolencia diurna excesiva tales como narcolepsia. Los agonistas inversos en el receptor de serotonina 5-HT_{2A} mejoran la calidad del sueño por la noche, lo que puede disminuir la somnolencia diurna excesiva.

Según esto, también se describe en la presente el uso terapéutico de compuestos de la presente invención para el tratamiento de trastornos del sueño. Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas inversos en el receptor de serotonina 5-HT_{2A} y pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos del sueño al promover uno o más de lo siguiente: reducción del período de latencia del comienzo del sueño (medida de la inducción del sueño), reducción del número de despertares nocturnos y prolongación de la cantidad de tiempo en sueño de onda delta (medida de la mejora de la calidad del sueño y la consolidación del sueño) sin afectar al sueño REM. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces bien como una monoterapia o bien en combinación con agentes inductores del sueño, por ejemplo, pero no limitados a, antihistamínicos.

Efectos farmacocinéticos del agonista inverso de 5-HT_{2A} selectivo 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (APD125) en adultos sanos

APD125, un agonista inverso del receptor de serotonina 5-HT_{2A} potente y selectivo es un miembro del género divulgado en la Patente Europea EP1558582. En estudios de Fase 1, APD125 mostraba efectos reductores de la vigilancia sobre EEG en estado de vigilia, con efectos máximos a 40-80 mg; los mayores efectos se observaron a las 2-4 h después de la dosificación. En el modelo de insomnio de siesta vespertina en voluntarios normales, APD125 incrementaba el sueño de onda lenta y parámetros asociados de un modo dependiente de la dosis, principalmente durante la parte inicial del sueño. Estos efectos se producían a costa del sueño REM. La latencia de comienzo del sueño no se disminuía mediante APD125. En el modelo de siesta vespertina, APD125 disminuía los microdespertares, el número de cambios del estadio de sueño y el número de despertares después del comienzo del sueño.

En un estudio de Fase 2, cuando se comparaban con un placebo, los pacientes tratados con APD125 experimentaban mejoras estadísticamente significativas en las medidas del mantenimiento del sueño, o la capacidad para mantener el sueño durante la noche después de dormirse. Las mejoras en las medidas de mantenimiento del sueño se alcanzaron sin efectos cognitivos limitantes al día siguiente. Los datos procedentes del estudio de Fase 2

de APD125 eran coherentes con los datos de la Fase 1 y apoyan un desarrollo adicional de APD125 para el tratamiento de pacientes con insomnio que tienen dificultad para mantener el sueño.

5 En conclusión, APD125, un agonista inverso del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, mejoraba los parámetros de consolidación y mantenimiento del sueño en seres humanos.

2. Terapias antiplaquetarias (afecciones relacionadas con la agregación de plaquetas).

Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) son prescritos para una variedad de afecciones. Por ejemplo, en la arteriopatía coronaria se usan para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o la apoplejía en pacientes que tienen riesgo de desarrollar coágulos de sangre obstructivos (p. ej., trombosis coronaria).

10 En un infarto de miocardio (ataque cardíaco), el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno debido al bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se toman mientras un ataque está en progreso i inmediatamente después (preferiblemente en menos de 30 minutos), los antiplaquetarios pueden reducir el daño al corazón.

15 Un ataque isquémico transitorio ("TIA" o "miniapoplejía") es una breve interrupción de flujo de oxígeno al cerebro debida a una disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias, habitualmente debido a un coágulo sanguíneo obstructivo. Se ha encontrado que los fármacos antiplaquetarios son eficaces para prevenir TIAs.

20 La angina es un dolor, una presión o una molestia torácicos temporales y a menudo recurrentes provocados por un flujo de sangre rica en oxígeno inadecuado (isquemia) a algunas partes del corazón. En pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.

25 La apoplejía es un episodio en el que el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente debido al bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral por un coágulo de sangre. En pacientes de alto riesgo, se ha encontrado que tomar antiplaquetarios regularmente previene la formación de coágulos de sangre que provocan apoplejías primarias o secundarias.

30 La angioplastia es una técnica basada en catéter usada para abrir arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Se realice o no la implantación de una endoprótesis vascular inmediatamente después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre adicionales después del procedimiento o los procedimientos.

35 La cirugía de revascularización coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que una arteria o vena se extrae de cualquier parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, desviando la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recientemente unido. Después del procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos de sangre secundarios.

40 La fibrilación auricular es el tipo más común de ritmo cardíaco irregular (arritmia) sostenido. La fibrilación auricular afecta a aproximadamente dos millones de americanos al año. En la fibrilación auricular, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) encienden rápidamente señales eléctricas que hacen que tiemblen en vez de contraerse normalmente. El resultado es un latido rápido y muy irregular. Cuando se administran después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en el corazón y que se trasladen hasta el cerebro (embolia).

45 Los receptores de serotonina 5-HT_{2A} se expresan sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos y la 5-HT secretada por plaquetas activadas provoca vasoconstricción así como activación de plaquetas adicionales durante la coagulación. Existe evidencia de que un agonista inverso de 5-HT_{2A} inhibirá la agregación de plaquetas y así será un tratamiento potencial como una terapia antiplaquetaria (véase Satimura, K., y cols., *Clin. Cardiol.* 25 enero 2002 (1):28-32; y Wilson, H. C. y cols., *Thromb. Haemost.* 2 sep 1991;66(3):355-60).

50 Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} se pueden usar para tratar, por ejemplo, claudicación o arteriopatía periférica así como complicaciones cardiovasculares (véase *Br. Med. J.* 298: 424-430, 1989), trombosis arterial (véase Pawlak, D. y cols., *Thrombosis Research* 90: 259-270, 1998), aterosclerosis (véase Hayashi, T. y cols., *Atherosclerosis* 168: 23-31, 2003), vasoconstricción provocada por serotonina (véase Fujiwara, T. y Chiba, S. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 26: 503-510, 1995), reestenosis de arterias después de angioplastia o colocación de endoprótesis vasculares (véase Fujita, M. y cols., *Am. Heart J.* 145:e16, 2003). También se puede usar solo o en combinación con terapia trombolítica, por ejemplo, activador del plasminógeno tisular (tPA) (véase Yamashita, T. y cols., *Haemostasis* 30:321-332, 2000), para proporcionar cardioprotección después de MI o disfunción miocárdica posisquémica (véase Muto, T. y cols., *Mol. Cell. Biochem.* 272: 119-132, 2005) o protección de una lesión isquémica durante una intervención coronaria percutánea (véase Horibe, E. *Circulation Research* 68: 68-72, 2004) y similares, incluyendo complicaciones resultantes de la misma.

60

Los antagonistas inversos de 5-HT_{2A} pueden incrementar la adiponectina circulatoria en pacientes, sugiriendo que también deben ser útiles para proteger a los pacientes contra indicaciones que están relacionadas con la adiponectina, por ejemplo, lesión miocárdica por isquemia-reperfusión y aterosclerosis (véase Nomura y cols., *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005, 16, 423-428).

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} divulgados en la presente proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación a pacientes que necesitan terapia antiplaquetaria al antagonizar los productos vasoconstrictores de las plaquetas que se agregan en, por ejemplo, y no limitado a, las indicaciones descritas anteriormente. Según esto, también se describen en la presente métodos para reducir la agregación de plaquetas en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente. También se describen en la presente métodos para tratar arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular o un síntoma de cualquiera de los precedentes en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un paciente con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria o un paciente que sufre fibrilación auricular, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente en un momento en el que existe este riesgo.

3. Asma.

La 5-HT se ha relacionado con la patofisiología del asma aguda (véase Cazzola, M. y Matera, M. G., *Trends Pharmacol. Sci.* 21: 201-202, 2000; y De Bie, J. J. y cols., *British J. Pharm.*, 1998, 124, 857-864). Los compuestos de la presente invención divulgados en la presente son útiles en el tratamiento del asma y el tratamiento de los síntomas de la misma. Según esto, también se describen en la presente métodos para tratar asma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente. También se describen en la presente métodos para tratar un síntoma de asma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

4. Agitación.

La agitación es un síndrome conductual muy conocido con una gama de síntomas, incluyendo hostilidad, excitación extrema, escaso control de impulsos, tensión y falta de cooperación (véase Cohen-Mansfield J. y Billig, N., (1986), *Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review. J. Am. Geriatr. Soc.* 34(10): 711-721).

La agitación es un acontecimiento común en la tercera edad y a menudo se asocia con demencia tal como las causadas por la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, que son enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, tales como apoplejía, o demencia por múltiples infartos, que está provocada por múltiples apoplejías en el cerebro, también pueden inducir la agitación. La enfermedad de Alzheimer supone alrededor de 50 a 70% de todas las demencias (véase Koss E., y cols., (1997), *Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 11 (supl 2):S45-S50).

Un 5% estimado de personas de 65 años de edad y mayores y hasta 20% de los de 80 años de edad y mayores está afectado por la demencia; de estos enfermos, casi la mitad exhiben alteraciones conductuales, tales como agitación, extravío y arranques violentos.

Las conductas agitadas también se pueden manifestar en personas mayores cognitivamente intactas y en aquellas con trastornos psiquiátricos diferentes a la demencia.

A menudo, la agitación se trata con medicamentos antipsicóticos tales como haloperidol en residencias de ancianos y otros entornos de cuidados asistidos. Existe una evidencia creciente de que los agentes que actúan en los receptores de serotonina 5-HT_{2A} del cerebro tienen los efectos de reducir la agitación en pacientes, incluyendo la demencia de Alzheimer (Véase Katz, I. R., y cols., *J. Clin. Psychiatry* Feb. 1999, 60(2):107-115; y Street, J. S., y cols., *Arch. Gen. Psychiatry* oct. 2000, 57(10):968-976).

Los compuestos de la invención divulgados en la presente son útiles para tratar la agitación y síntomas de la misma. Así, también se describen en la presente métodos para tratar la agitación en un paciente que necesite este tratamiento, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente. En algunas realizaciones, la agitación se debe a un trastorno psiquiátrico distinto a la demencia. También se describen en la presente métodos para el tratamiento de la agitación o un síntoma de la

misma en un paciente que sufre demencia, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente. En algunas realizaciones de estos métodos, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, por ejemplo y sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, o demencia debida a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, incluyendo, sin limitación, apoplejía y demencia por múltiples infartos. También se describen en la presente métodos para tratar la agitación y un síntoma de la misma en un paciente que necesite este tratamiento, donde el paciente es un paciente anciano cognitivamente intacto, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

5. Terapia de adición a haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos.

La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que habitualmente aparece por primera vez en la edad adulta temprana y está marcado por un número de características, síntomas psicóticos, desarrollo progresivo en fases y deterioro en la conducta social y la capacidad profesional en la región por debajo del nivel más alto nunca alcanzado. Síntomas psicóticos característicos son trastornos del contenido del pensamiento (contenidos múltiples, fragmentarios, incoherentes, implausibles o simplemente delirantes o ideas de persecución) y de mentalidad (pérdida de asociación, vuelo de la imaginación, incoherencia hasta la incomprendibilidad), así como trastornos de la perceptibilidad (alucinaciones), de emociones (emociones superficiales o inadecuadas), de autopercepción, de intenciones e impulsos, de relaciones interpersonales y finalmente trastornos psicomotores (tales como catatonía). Otros síntomas también están asociados con este trastorno: véase *American Statistical and Diagnostic Handbook*.

El haloperidol (Haldol) es un potente antagonista del receptor de dopamina D₂. Se prescribe ampliamente para síntomas esquizofrénicos agudos y es muy eficaz para los síntomas positivos de esquizofrenia. Sin embargo, el Haldol no es eficaz para los síntomas negativos de la esquizofrenia y realmente puede inducir síntomas negativos así como disfunción cognitiva. Según se describe en la presente, administrar un agonista inverso de 5-HT_{2A} concomitantemente con Haldol proporcionará beneficios incluyendo la capacidad para usar una dosis inferior de Haldol sin perder sus efectos sobre los síntomas positivos, mientras que se reducen o eliminan sus efectos inductores sobre los síntomas negativos se prolonga la recaída hasta el siguiente episodio esquizofrénico del paciente.

El haloperidol se usa para el tratamiento de una variedad de trastornos conductuales, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maniacos, psicosis (orgánica y NOS), un trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y NOS). Usos adicionales incluyen el tratamiento de autismo infantil, corea de Huntington y náuseas y vómitos causados por quimioterapia y anticuerpos quimioterapéuticos. La administración de los agonistas inversos de 5-HT_{2A} divulgados en la presente con haloperidol también proporcionará beneficios en estas indicaciones.

También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno conductual, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maniacos, psicosis (orgánica y NOS), un trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y NOS), que comprenden administrar al paciente un antagonista del receptor de dopamina D₂ y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno conductual, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maniacos, psicosis (orgánica y NOS), un trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y NOS), que comprenden administrar al paciente haloperidol y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

También se describen en la presente métodos para tratar autismo infantil, corea de Huntington, náuseas y vómitos causados por quimioterapia y anticuerpos quimioterapéuticos, que comprenden administrar al paciente un antagonista del receptor de dopamina D₂ y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

También se describen en la presente métodos para tratar autismo infantil, corea de Huntington, náuseas y vómitos causados por quimioterapia y anticuerpos quimioterapéuticos, que comprenden administrar al paciente haloperidol y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente.

También se describen en la presente métodos para tratar la esquizofrenia en un paciente que necesite el tratamiento, que comprenden administrar al paciente un antagonista del receptor de dopamina D₂ y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en la presente. Preferiblemente, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

La administración del antagonista del receptor de dopamina D₂ puede ser concomitante con la administración del agonista inverso de 5-HT_{2A}, o se pueden administrar en momentos diferentes. Los expertos en la técnica serán capaces fácilmente de determinar regímenes de dosificación apropiados para la reducción o eliminación más eficaz de los efectos perjudiciales del haloperidol. En algunas realizaciones, el haloperidol y el agonista inverso de 5-HT_{2A}

se administran en una sola forma de dosificación y en otras realizaciones se administran en formas de dosificación separadas.

5 También se describen en la presente métodos para aliviar síntomas negativos de la esquizofrenia inducidos por la administración de haloperidol a un paciente que sufre esquizofrenia, que comprenden administrar al paciente un agonista inverso de 5-HT_{2A} según se divulga en la presente.

6. Patologías relacionadas con la diabetes.

10 Aunque la hiperglucemia es la principal causa de la patogénesis de complicaciones diabéticas tales como neuropatía diabética periférica (DPN), nefropatía diabética (DN) y retinopatía diabética (DR), algún trabajo clínico ha inferido que el incremento de la concentración plasmática de serotonina en pacientes diabéticos representa un papel en el avance de la enfermedad (Pietraszek, M. H., y cols., *Thrombosis Res.* 1992, 66(6), 765-74; y Andrzejewska-Buczko J., y cols., *Klin. Oczna.* 1996; 98(2), 101-4). Se cree que la serotonina representa un papel en el vasoespasmo y el incremento en la capacidad de agregación de las plaquetas. Mejorar el flujo sanguíneo microvascular es beneficioso para las complicaciones diabéticas.

15 Un estudio reciente de Cameron y Cotter en *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* Jun. 2003; 367(6):607-14, usaba un fármaco experimental antagonista de 5-HT_{2A} AT-1015 y otros antagonistas de 5-HT_{2A} no específicos incluyendo ritanserina y sarpogrelato. Estos estudios encontraron que los tres fármacos eran capaces de producir una notable corrección (82,6-99,7%) de un déficit de conducción motriz ciática de 19,8% en ratas diabéticas. De forma similar, reducciones de 44,7% y 14,9% en el flujo sanguíneo endoneural ciático y la velocidad de conducción sensorial safena se invertían completamente.

20 En un estudio en pacientes separados, el sarpogrelato se evaluó con respecto a la prevención del desarrollo o el avance de la nefropatía diabética (Takahashi, T., y cols., *Diabetes. Res. Clin. Pract.* Nov 2002; 58(2):123-9). En el experimento de 24 meses de tratamiento, el sarpogrelato reducía significativamente el nivel de excreción de albúmina urinaria.

7. Glaucoma.

30 La administración ocular tópica de antagonistas del receptor 5-HT₂ da como resultado una disminución en la presión intraocular (IOP) en monos (Chang y cols., *J. Ocul. Pharmacol.* 1:137-147 (1985)) y seres humanos (Mastropasqua y cols., *Acta. Ophthalmol. Scand. Suppl.* 224:24-25 (1997)) que indica utilidad para compuestos similares tales como agonistas inversos de 5-HT_{2A} en el tratamiento de la ocular hipertensión asociada con glaucoma. Se ha mostrado que el antagonista del receptor 5-HT₂ ketanserina (Mastropasqua anteriormente) y el sarpogrelato (Takenaka y cols., *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:S734 (1995)) disminuyen significativamente la IOP en pacientes con glaucoma.

8. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

35 La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una enfermedad desmielinizante mortal provocada por una infección viral oportunista de los oligodendrocitos en pacientes inmunocomprometidos. El agente causal es el virus JC, un papovavirus ubicuo que infecta a la mayoría de la población antes de la edad adulta y establece una infección latente en el riñón. En hospedadores inmunocomprometidos, el virus se puede reactivar e infectar productivamente los oligodendrocitos. Esta afección previamente rara, hasta 1984 presentada principalmente en personas con trastornos linfoproliferativos subyacentes, es ahora más común debido a que se presenta en un 4% de los pacientes con sida. Los pacientes presentan habitualmente defectos neurológicos focales implacablemente progresivos, tales como hemiparesia o déficits del campo visual, o alteraciones en el estado mental. En MRI cerebral, están presentes una o más lesiones de la materia blanca; son hiperintensas en imágenes ponderadas en T2 e hipointensas en imágenes ponderadas en T1. No existe un efecto de la masa y la potenciación del contraste es rara. El diagnóstico se puede confirmar mediante biopsia cerebral, con demostración de virus mediante hibridación *in situ* o inmunocitoquímica. La amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa de secuencias del virus JC procedentes del CSF puede confirmar el diagnóstico sin la necesidad de una biopsia [Antinori y cols., *Neurology* (1997) 48:687-694; Berger y Major, *Seminars in Neurology* (1999) 19:193-200; y Portegies, y cols., *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304]. Actualmente, no existe una terapia eficaz. La supervivencia después del diagnóstico es de aproximadamente 3 a 5 meses en pacientes con sida.

55 El virus JC entra en las células mediante endocitosis dependiente de clatrina mediada por receptores. La unión del virus JC a células gliales humanas (p. ej., oligodendrocitos) induce una señal intracelular que es crítica para la entrada y la infección por un mecanismo dependiente de clatrina inducible por ligandos [Querbes y cols., *J. Virology* (2004) 78:250-256]. Recientemente, se observó que 5-HT_{2A} era el receptor en células gliales humanas que median en la entrada infecciosa de virus JC mediante endocitosis dependiente de clatrina [Elphick y cols., *Science* (2004) 306:1380-1383]. Los antagonistas de 5-HT_{2A}, incluyendo ketanserina y ritanserina, inhibían la infección por virus JC de células gliales humanas. La ketanserina y la ritanserina tienen actividad agonista inversa en 5-HT_{2A}.

Se ha contemplado que los antagonistas de 5-HT_{2A} incluyendo los agonistas inversos son útiles en el tratamiento de PML [Elphick y cols., *Science* (2004) 306:1380-1383]. Se prevé que el tratamiento profiláctico de pacientes infectados con VIH con antagonistas de 5-HT_{2A} prevenga la extensión del virus JC al sistema nervioso central y el desarrollo de PML. Se prevé que un tratamiento terapéutico agresivo de pacientes con PML reduzca la extensión viral dentro del sistema nervioso central y prevenga episodios adicionales de desmielinización.

También se describen en la presente métodos para el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las realizaciones descritas en la presente o una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno linfoproliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno linfoproliferativo es leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia o el linfoma es leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin o similares.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno mieloproliferativo.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene carcinomatosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene una enfermedad granulomatosa o inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad granulomatosa o inflamatoria es tuberculosis o sarcoidosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está inmunocomprometido. En algunas realizaciones, el individuo inmunocomprometido tiene inmunidad celular deteriorada. En algunas realizaciones, la inmunidad celular deteriorada comprende inmunidad de células T deteriorada.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está infectado con VIH. En algunas realizaciones, el individuo infectado con HIV tiene un recuento de células CD4+ de $\leq 200/\text{mm}^3$. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene sida. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene complejo relacionado con el sida (ARC). En ciertas realizaciones, el ARC se define como la presencia de dos recuentos de células CD4+ sucesivos por debajo de $200/\text{mm}^3$ y al menos dos de los siguientes signos o síntomas: leucoplaquia pilosa oral, candidiasis oral recurrente, pérdida de peso de al menos 6,8 kg (15 libras) o 10% del peso corporal en los últimos seis meses, herpes zóster multidermatómico, temperatura por encima de 38,5°C durante más de 14 días consecutivos o más de 15 días en un período de 30 días, o diarrea con más de tres deposiciones líquidas al día durante al menos 30 días [véase, p. ej., Yamada y cols., *Clin. Diagn. Virol.* (1993) 1:245-256].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a terapia inmunosupresora. En algunas realizaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor [véase, p. ej., Mueller, *Ann. Thorac. Surg.* (2004) 77:354-362; y Krieger y Emre, *Pediatr. Transplantation* (2004) 8:594-599]. En algunas realizaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste en: corticosteroides (por ejemplo, prednisona y similares), inhibidores de calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y similares), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, micofenolato de mofetilo, sirolimus, everolimus y similares), agentes agotadores de células T (por ejemplo, anticuerpo monoclonal (mAb) OKT@3, inmunotoxina anti-CD3 FN18-CRM9, mAb Campath-1H (anti-CD52), mAb anti-CD4, mAb anti-receptor de células T y similares), mAb anti-receptor de IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab y similares), inhibidores de la coestimulación (por ejemplo, CTLA4-Ig, mAb anti-CD 154 (ligando CD40) y similares), desoxiespergualina y análogos de la misma (por ejemplo, 15-DSG, LF-08-0299, LF14-0195 y similares), leflunomida y análogos de la misma (por ejemplo, leflunomida, FK778, FK779 y similares), FTY720, anticuerpo monoclonal anti-integrina alfa-4 y anticuerpo monoclonal anti-CD45 RB. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y dicho compuesto o composición farmacéutica se administran en formas de dosificación separadas. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y dicho compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma de dosificación.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a terapia inmunosupresora después de un trasplante de órgano. En algunas realizaciones, el órgano es el hígado, el riñón, el pulmón, el corazón o similares [véase, p. ej., Singh y cols., *Transplantation* (2000) 69:467-472].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a tratamiento para una enfermedad reumática. En algunas realizaciones, la enfermedad reumática es lupus eritematoso sistémico o similares.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica inhibe la infección por virus JC de células gliales humanas.

9. Hipertensión.

Se ha observado que la serotonina representa un papel importante en la regulación del tono vascular, la vasoconstricción y la hipertensión pulmonar (Deuchar, G. y cols., *Pulm. Pharmacol. Ther.* 18(1):23-31. 2005; y Marcos, E. y cols., *Circ. Res.* 94(9):1263-70 2004). Se ha demostrado que la ketanserina, un agonista inverso de 5-HT_{2A}, protege contra choques circulatorios, la hipertensión intracraneal y la isquemia cerebral durante un golpe de calor (Chang, C. y cols., *Shock* 24(4): 336-340 2005); y estabiliza la presión sanguínea en ratas espontáneamente hipertensas (Miao, C. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2003, 30(3): 189-193). Se ha mostrado que la mainserina, un agonista inverso de 5-HT_{2A}, previene la hipertensión inducida por sal de DOCA en ratas (Silva, A. *Eur. J. Pharmacol.* 518(2-3): 152-7 2005).

10. Dolor.

10 Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} también son eficaces para el tratamiento del dolor. Se ha observado que el sarpogrelato proporciona un efecto analgésico significativo tanto sobre el dolor inducido térmicamente en ratas después de la administración intraperitoneal como sobre el dolor inflamatorio en ratas después de la administración bien intratecal o bien intraperitoneal (Nishiyama, T. *Eur. J. Pharmacol.* 516:18-22, 2005). Se ha mostrado que este mismo agonista inverso de 5-HT_{2A} en seres humanos es un tratamiento eficaz para la lumbalgia, el dolor de piernas y el entumecimiento asociado con la ciática producida por hernia discal lumbar (Kanayama, M. y cols., *J. Neurosurg.: Spine* 2:441-446, 2005).

Métodos representativos

20 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

25 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para tratar una disomnia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

30 También se describen en la presente métodos para tratar insomnio en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

35 También se describen en la presente métodos para tratar una parasomnia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

40 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno del sueño seleccionado de: una disomnia, insomnio y una parasomnia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para incrementar el sueño de onda lenta en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

45 También se describen en la presente métodos para mejorar consolidación del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

50 También se describen en la presente métodos para mejorar mantenimiento del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

55 También se describen en la presente métodos para mejorar calidad del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

60 También se describen en la presente métodos para tratar sueño no reparador en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño, o tratar sueño no reparador en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

5 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño es una disomnía. En algunas realizaciones, la disomnía se selecciona de insomnio psicofisiológico, mala percepción del estado de sueño, insomnio idiopático, síndrome de apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño central, síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, síndrome de las piernas inquietas, higiene del sueño
10 inadecuada, trastorno ambiental del sueño, insomnio por altitud, trastorno adaptativo del sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por ausencia de establecimiento de límites, trastorno asociativo de inicio del sueño, síndrome de comidas o bebidas nocturnas, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente de alcohol, trastorno del sueño inducido por toxinas, cambio de zona horaria, síndrome de desfase horario, trastorno del sueño por cambio de trabajo, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada y trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas.

En algunas realizaciones, el trastorno del sueño es una parasomnía. En algunas realizaciones, la parasomnía se selecciona de despertares confusos, sonambulismo y terrores del sueño, trastorno de movimiento rítmico, mioclonías del sueño, hablar en sueños y calambres nocturnos en las piernas.

En algunas realizaciones, el trastorno del sueño está asociado con un trastorno médico o psiquiátrico. En algunas realizaciones, el trastorno médico o psiquiátrico se selecciona de psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, alcoholismo, trastornos degenerativos cerebrales, demencia, parkinsonismo,
25 insomnio familiar letal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño, cefaleas relacionadas con el sueño, encefalitis letárgica, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma relacionada con el sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, úlcera gastroduodenal, síndrome de fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y trastorno del sueño posquirúrgico.

30 También se describen en la presente métodos para tratar la agregación de plaquetas en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para tratar arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía y fibrilación auricular en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

40 También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

50 También se describen en la presente métodos para tratar el asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para tratar un síntoma de asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

60 También se describen en la presente métodos para tratar la agitación o un síntoma de la misma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención. En algunas realizaciones, el individuo es un individuo anciano cognitivamente intacto.

También se describen en la presente métodos para tratar la agitación o un síntoma de la misma en un individuo que sufre demencia, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención. En algunas realizaciones, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas realizaciones, la demencia es enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la demencia

se debe a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos. En algunas realizaciones, la demencia se debe a apoplejía o demencia por múltiples infartos.

5 También se describen en la presente métodos para tratar a un individuo que sufre al menos una de las indicaciones seleccionadas de un trastorno conductual, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o NOS, un trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia NOS que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención y un antagonista del receptor de dopamina D₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

10 También se describen en la presente métodos para tratar a un individuo con autismo infantil, corea de Huntington, náuseas y vómitos causados por quimioterapia y anticuerpos quimioterapéuticos, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención y un antagonista del receptor de dopamina D₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

15 También se describen en la presente métodos para tratar la esquizofrenia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención y a antagonista del receptor de dopamina D₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

20 También se describen en la presente métodos para tratar síntomas negativos de esquizofrenia inducidos por la administración de haloperidol a un individuo que sufre esquizofrenia, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ o el haloperidol y la composición se administran en formas de dosificación separadas.

25 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

30 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es neuropatía diabética periférica. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es nefropatía diabética. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es retinopatía diabética.

35 También se describen en la presente métodos para el tratamiento del glaucoma u otras enfermedades del ojo con presión intraocular anormal.

40 También se describen en la presente métodos para tratar la hipertensión en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

45 También se describen en la presente métodos para tratar el dolor en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

50 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

55 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

60 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} seleccionado de: arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión y dolor, en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

65 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno linfoproliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno linfoproliferativo es leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia o el linfoma es leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin o similares.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno mieloproliferativo.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene carcinomatosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene una enfermedad granulomatosa o inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad granulomatosa o inflamatoria es tuberculosis o sarcoidosis.

5 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está inmunocomprometido. En algunas realizaciones, el individuo inmunocomprometido tiene inmunidad celular deteriorada. En algunas realizaciones, la inmunidad celular deteriorada comprende inmunidad de células T deteriorada.

10 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está infectado con VIH. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene un recuento de células CD4+ de $\leq 200/\text{mm}^3$. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene sida. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene complejo relacionado con sida (ARC). En ciertas realizaciones, el ARC se define como la presencia de dos recuentos de células CD4+ sucesivos por debajo de $200/\text{mm}^3$ y al menos dos de los siguientes signos o síntomas: leucoplaquia pilosa oral, candidiasis oral recurrente, pérdida de peso de al menos 2,5 kg o 10% del peso corporal en los últimos seis meses, herpes zóster multidermatómico, temperatura por encima de $38,5^\circ\text{C}$ durante más de 14 días consecutivos o más de 15 días en un período de 30 días, o diarrea con más de tres deposiciones líquidas al día durante al menos 30 días [véase, p. ej., Yamada y cols., *Clin. Diagn. Virol.* (1993) 1:245-256].

20 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a terapia inmunosupresora. En algunas realizaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor [véase, p. ej., Mueller, *Ann. Thorac. Surg.* (2004) 77:354-362; y Krieger y Emre, *Pediatr. Transplantation* (2004) 8:594-599]. En algunas realizaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste en: corticosteroides (por ejemplo, prednisona y similares), inhibidores de calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y similares), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, micofenolato de mofetilo, sirolimus, everolimus y similares), agentes agotadores de células T (por ejemplo, anticuerpo monoclonal (mAb) OKT®3, inmunotoxina anti-CD3 FN18-CRM9, mAb Campath-1H (anti-CD52), mAb anti-CD4, mAb anti-receptor de células T y similares), mAb anti-receptor de IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab y similares), inhibidores de la coestimulación (por ejemplo, CTLA4-Ig, mAb anti-CD 154 (ligando CD40) y similares), desoxiespergualina y análogos de la misma (por ejemplo, 15-DSG, LF-08-0299, LF14-0195 y similares), leflunomida y análogos de la misma (por ejemplo, leflunomida, FK778, FK779 y similares), FTY720, anticuerpo monoclonal anti-integrina alfa-4 y anticuerpo monoclonal anti-CD45 RB. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y el compuesto o la composición farmacéutica se administran en formas de dosificación separadas. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y el compuesto o la composición farmacéutica se administran en una sola forma de dosificación.

35 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a terapia inmunosupresora después de un trasplante de órgano. En algunas realizaciones, el órgano es el hígado, el riñón, el pulmón, el corazón o similares [véase, p. ej., Singh y cols., *Transplantation* (2000) 69:467-472].

40 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a tratamiento para una enfermedad reumática. En algunas realizaciones, la enfermedad reumática es lupus eritematoso sistémico o similares.

45 En algunas realizaciones, la composición inhibe la infección por virus JC de células gliales humanas.

Si se desea, las composiciones de la presente invención pueden comprender además aditivos farmacéuticos convencionales tales como cotosensibilizantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, fragancias, agentes conservantes, estabilizantes agentes antioxidantes y/o espesantes.

50 Se apunta que las composiciones descritas en la presente no solo están destinadas al uso en seres humanos sino también en otros mamíferos no humanos. En efecto, avances recientes en el área de la asistencia sanitaria a animales sugieren que se considere el uso de agentes activos, tales como moduladores del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en animales de compañía (p. ej., gatos y perros) y en animales de granja (p. ej., vacas, pollos, peces, etc.). Los expertos normales en la técnica acreditan fácilmente comprender la utilidad de estos compuestos en estos ámbitos.

55 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

60 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para tratar una disomnia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

5 También se describen en la presente métodos para tratar el insomnio en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

10 También se describen en la presente métodos para tratar una parasomnia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

15 También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno del sueño seleccionado de: una disomnia, insomnio y una parasomnia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

20 También se describen en la presente métodos para incrementar el sueño de onda lenta en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para mejorar consolidación del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

25 También se describen en la presente métodos para mejorar mantenimiento del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

30 También se describen en la presente métodos para mejorar calidad del sueño en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

35 También se describen en la presente métodos para tratar sueño no reparador en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

40 También se describen en la presente métodos para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

45 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño es una disomnia. En algunas realizaciones, la disomnia se selecciona de insomnio psicofisiológico, mala percepción del estado de sueño, insomnio idiopático, síndrome de apnea del sueño obstructiva, síndrome de apnea del sueño central, síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, síndrome de las piernas inquietas, higiene del sueño inadecuada, trastorno ambiental del sueño, insomnio por altitud, trastorno adaptativo del sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por ausencia de establecimiento de límites, trastorno asociativo de inicio del sueño, síndrome de comidas o bebidas nocturnas, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente de alcohol, trastorno del sueño inducido por toxinas, cambio de zona horaria, síndrome de desfase horario, trastorno del sueño por cambio de trabajo, patrón irregular de sueño-vigilia, síndrome de fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada y trastorno de sueño-vigilia diferente de 24 horas.

55 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño es una parasomnia. En algunas realizaciones, la parasomnia se selecciona de despertares confusos, sonambulismo y terrores del sueño, trastorno de movimiento rítmico, mioclonías del sueño, hablar en sueños y calambres nocturnos en las piernas.

60 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño está asociado con un trastorno médico o psiquiátrico. En algunas realizaciones, el trastorno médico o psiquiátrico se selecciona de psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, alcoholismo, trastornos degenerativos cerebrales, demencia, parkinsonismo, insomnio familiar letal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño, cefaleas relacionadas con el sueño, encefalitis letárgica, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma relacionada con el sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, úlcera gastroduodenal, síndrome de fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y trastorno del sueño posquirúrgico.

65

También se describen en la presente métodos para tratar la agregación de plaquetas en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

5 También se describen en la presente métodos de para tratar arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía y fibrilación auricular en un individuo, que comprenden administrar al individuo que necesite este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

10 También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

15 También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo con angioplastia o cirugía de revascularización coronaria, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

20 También se describen en la presente métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que sufre fibrilación auricular, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para tratar es asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

25 También se describen en la presente métodos para tratar un síntoma de asma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

30 También se describen en la presente métodos para tratar la agitación o un síntoma de la misma en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. En algunas realizaciones, el individuo es un individuo anciano cognitivamente intacto.

35 También se describen en la presente métodos para tratar la agitación o un síntoma de la misma en un individuo que sufre demencia, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. En algunas realizaciones, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas realizaciones, la demencia es enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la demencia se debe a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos. En algunas realizaciones, la demencia se debe a apoplejía o demencia por múltiples infartos.

45 También se describen en la presente métodos para tratar a un individuo que sufre al menos una de las indicaciones seleccionadas de un trastorno conductual, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o NOS, un trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia NOS, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención y un antagonista del receptor de dopamina D₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

50 También se describen en la presente métodos para tratar a un individuo con autismo infantil, corea de Huntington náuseas y vómitos causados por quimioterapia y anticuerpos quimioterapéuticos, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención y un antagonista del receptor de dopamina D₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

55 También se describen en la presente métodos para tratar esquizofrenia en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención y un antagonista del receptor de dopamina D₂. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ es haloperidol.

60 También se describen en la presente métodos para tratar síntomas negativos de la esquizofrenia inducidos por la administración de haloperidol a un individuo que sufre la esquizofrenia, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de dopamina D₂ o haloperidol y la composición farmacéutica se administran en formas de dosificación separadas.

65

También se describen en la presente métodos para tratar un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

- 5 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es neuropatía diabética periférica. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es nefropatía diabética. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es retinopatía diabética.

10 También se describen en la presente métodos para el tratamiento del glaucoma u otras enfermedades del ojo con presión intraocular anormal.

15 También se describen en la presente métodos para tratar la hipertensión en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

También se describen en la presente métodos para tratar el dolor en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

20 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

25 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

30 También se describen en la presente métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} seleccionado de: arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión y dolor, en un individuo, que comprenden administrar al individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

35 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno linfoproliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno linfoproliferativo es leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia o el linfoma es leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin o similares.

40 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno mieloproliferativo.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene carcinomatosis.

45 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene una enfermedad granulomatosa o inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad granulomatosa o inflamatoria es tuberculosis o sarcoidosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está inmunocomprometido. En algunas realizaciones, el individuo inmunocomprometido tiene inmunidad celular deteriorada. En algunas realizaciones, la inmunidad celular deteriorada comprende inmunidad de células T deteriorada.

50 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está infectado con VIH. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene un recuento de células CD4+ de $\leq 200/\text{mm}^3$. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene sida. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene complejo relacionado con el sida (ARC). En ciertas realizaciones, el ARC se define como la presencia de dos recuentos de células CD4+ sucesivos por debajo de $200/\text{mm}^3$ y al menos dos de los siguientes signos o síntomas: leucoplaquia pilosa oral, candidiasis oral recurrente, pérdida de peso de al menos 2,5 kg o 10% de peso corporal en los seis últimos meses, herpes zóster multidermatómico, temperatura por encima de 38,5°C durante más de 14 días consecutivos o más de 15 días en un período de 30 días, o diarrea con más de tres deposiciones líquidas al día durante al menos 30 días [véase, p. ej., Yamada y cols., *Clin. Diagn. Virol.* (1993) 1:245-256].

60 En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a terapia inmunosupresora. En algunas realizaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor [véase, p. ej., Mueller, *Ann Thorac Surg* (2004) 77:354-362; y Krieger y Emre, *Pediatr Transplantation* (2004) 8:594-599]. En algunas realizaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste en: corticosteroides (por ejemplo, prednisona y similares), inhibidores de calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y similares), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, micofenolato de mofetilo, sirolimus, everolimus y similares), agentes agotadores de células T (por ejemplo, anticuerpo monoclonal (mAb)

OKT®3, inmunotoxina anti-CD3 FN18-CRM9, mAb Campath-1H (anti-CD52), mAb anti-CD4, mAb anti-receptor de células T y similares), mAb anti-receptor de IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab y similares), inhibidores de la coestimulación (por ejemplo, CTLA4-Ig, mAb anti-CD 154 (ligando CD40) y similares), desoxiespergualina y análogos de la misma (por ejemplo, 15-DSG, LF-08-0299, LF14-0195 y similares), leflunomida y análogos de la misma (por ejemplo, leflunomida, FK778, FK779 y similares), FTY720, anticuerpo monoclonal anti-integrina alfa-4 y anticuerpo monoclonal anti-CD45 RB. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y el compuesto o la composición farmacéutica se administran en formas de dosificación separadas. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y el compuesto o la composición farmacéutica se administran en una sola forma de dosificación.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a terapia inmunosupresora después de un trasplante de órgano. En algunas realizaciones, el órgano es el hígado, el riñón, el pulmón, el corazón o similares [véase, p. ej., Singh y cols., *Transplantation* (2000) 69:467-472].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está siendo sometido a tratamiento para una enfermedad reumática. En algunas realizaciones, la enfermedad reumática es lupus eritematoso sistémico o similares.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica inhibe la infección por virus JC de células gliales humanas.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender además aditivos farmacéuticos convencionales tales como co-tensioactivos, agentes colorantes, agentes saborizantes, fragancias, agentes conservantes, estabilizantes agentes antioxidantes y/o espesantes.

Se apunta que las composiciones descritas en la presente no solo están destinadas al uso en seres humanos sino también en otros mamíferos no humanos. En efecto, avances recientes en el área de la asistencia sanitaria a animales sugieren que se considere el uso de agentes activos, tales como moduladores del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en animales de compañía (p. ej., gatos y perros) y en animales de granja (p. ej., vacas, pollos, peces, etc.). Los expertos normales en la técnica acreditan fácilmente comprender la utilidad de estos compuestos en estos ámbitos.

La invención se describirá con más detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con propósitos ilustrativos, y no están destinados a limitar la invención de ningún modo. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para dar esencialmente los mismos resultados.

Ejemplos

Ejemplo 1: Experimentos farmacocinéticos.

Descripciones experimentales generales: A monos cynomolgus macho se les administró una dosis oral de APD125 en combinación con excipientes aportador bien como un líquido en SGC (composición: 10 mg de APD125 en Cremophor®:Labrasol® [1:1]), bien como comprimidos granulados en húmedo (véase el Ejemplo 2) o bien como comprimidos granulados en seco (véase el Ejemplo 7). Los niveles de dosis de APD125 eran 10 mg, 30 mg o 40 mg y los monos recibían alrededor de 10 ml de agua del grifo después de la administración de la dosis. Los animales se tuvieron en ayunas antes de la dosificación. De tres a seis monos fueron dosificados por grupo de tratamiento. En dos casos, se empleaba un diseño de estudio cruzado de 2 × 6. Se recogieron muestras de sangre a través de punción venosa antes de la dosificación (t = 0) y 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h y 48 h después de la dosificación. La sangre se trató con un anticoagulante y el plasma se separó mediante centrifugación. Las muestras de plasma se congelaron y se almacenaron a o por debajo de -20°C antes del análisis.

Análisis de datos farmacocinéticos: Se realizó un análisis farmacocinético no compartimental con un paquete de software comercial (WinNonlin® Professional, versión 5.2., Pharsight, Mountain View, CA; Computer System Validation report CSV-004-SM-R1), con cálculo de los siguientes parámetros:

Parámetro	Definición
$t_{m\acute{a}x}$	Momento de concentración plasmática observada máxima
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración plasmática correspondiente a $t_{m\acute{a}x}$
$AUC_{0-\infty}$	Área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el momento de la dosificación hasta la extrapolación al infinito

Método bioanalítico: Muestras de plasma anticoagulado se monos cynomolgus macho se analizaron con respecto a APD125 y el patrón interno usando un método selectivo de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). Las proteínas plasmáticas se retiraron con la adición de acetonitrilo en dos veces el volumen del tejido, seguido por centrifugación. El sobrenadante se inyectó en un sistema de HPLC equipado con un

espectrómetro de masas SCIEX API 3000. Las áreas de los picos se midieron frente al patrón interno en el modo de MRM de ion positivo. La cuantificación se realizó con análisis de regresión de los patrones de calibración externos.

Ejemplo 1.1: Formulación preliminar de comprimidos basados en la granulación en húmedo: Exposición de plasma a APD125 en monos.

5 La exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de SGCs o comprimidos de granulación en húmedo se muestra en la Figura 1. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 1. La absorción de APD125 en la circulación sistémica se producía a lo largo de un período de 2 h a 4 h seguido por una fase terminal monoexponencial. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) era el más rápido para las SGCs cargadas de líquido a las 2 h. El $t_{m\acute{a}x}$ se incrementaba con la administración de los comprimidos hasta 2,7 h y 4 h, para APD125 Forma II y APD125 Forma I, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ de SGC ($0,953 \mu\text{g/ml} \pm 0,180 \mu\text{g/ml}$; dosis ajustada hasta 30 mg) era 19 veces y 2 veces mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ para APD125 Forma II ($0,051 \mu\text{g/ml} \pm 0,007 \mu\text{g/ml}$) y APD125 Forma I ($0,504 \mu\text{g/ml} \pm 0,109 \mu\text{g/ml}$). Las exposiciones de plasma integradas ($AUC_{0-\infty}$) eran las más altas para SGC ($4,540 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml} \pm 1,394 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$; dosis ajustada hasta 30 mg) y comprimidos de APD125 Forma I ($4,998 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml} \pm 1,739 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$). La exposición a comprimidos de APD125 Forma II ($0,727 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml} \pm 0,362 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$) era al menos 6 veces menor en comparación con SGC y comprimidos de APD125 Forma I.

Tabla 1

Formulación	Dosis (mg)	N	$C_{m\acute{a}x}(\mu\text{g/ml})$		$AUC_{0-\infty}(\text{h}\cdot\mu\text{g/ml})$	
			Media	SD	Media	SD
APD125 Forma I:PVP (1:8)	10	6	0,227	0,153	1,507	1,218
APD125 Forma I:PVP (1:8)	30	3	0,504	0,109	4,998	1,739
APD125 Forma II:PVP (1:8)	30	3	0,051	0,007	0,727	0,362
SGC:	10	6	0,942	0,303	3,192	1,291
APD125 en Cremophor®:Labrasol® [1:1]	30 ^a	2	0,953	0,180	4,540	1,394
	40	2	1,270	0,240	6,054	1,859

^a dosis de SGC de 40 mg ajustada hasta 30 mg con propósitos de comparación.

20 Los comprimidos basados en APD125 Forma II exhibía escasa exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$) con relación a las SGCs y, por lo tanto, no se consideraron más. En contraste, los comprimidos basados en APD 125 Forma I exhibían exposiciones integradas similares ($AUC_{0-\infty}$) a las SGCs, con alrededor de la mitad de la $C_{m\acute{a}x}$ de las SGCs, un hallazgo poco común cuando se compararan las formulaciones basadas en líquido o sólido. Sin embargo, se debe apuntar que a una dosis inferior había disparidad entre todos los parámetros de exposición. A una dosis de 10 mg, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ de SGC eran cuatro veces y dos veces superiores, respectivamente, en comparación con los parámetros de exposición de los comprimidos de granulación en húmedo sugiriendo que los comprimidos y las y SGC se volvían diferentes con dosis decrecientes (Figura 2, Figura 3, Tabla 2).

Tabla 2

Formulación	Dosis (mg)	$C_{m\acute{a}x}(\mu\text{g/ml})$		$AUC_{0-\infty}(\text{h}\cdot\mu\text{g/ml})$	
		Media	SD	Media	SD
Formulación de la Forma I	10	0,227	0,153	1,507	1,218
	30	0,504	0,109	4,998	1,739
SGC	10	0,942	0,303	3,192	1,291
	40	1,270	0,240	6,054	1,859

Ejemplo 2: Comprimido de granulación en húmedo.

Ejemplo 2.1: Fabricación de comprimidos.

Usando un cuenco de 1 l de un granulador de alta cizalladura, se añadieron PVP, APD125, manitol, metilcelulosa, la mitad de la xPVP y la mitad del SLS al granulador de alta cizalladura de Key. La mezcla resultante se mezcló en seco durante 5 minutos con el impulsor y la cuchilla en marcha. Después de esto, se añadió agua lentamente usando una pipeta de transferencia a través de la compuerta de adición en la tapa del cuenco del granulador, mientras el impulsor y la cuchilla todavía estaban en marcha. El procedimiento se detuvo una vez que el consumo de energía empezaba a aumentar rápidamente. A continuación, se abrió la tapa y la granulación se inspeccionó visualmente y en cuanto a la textura para asegurar que se había alcanzado un contenido de humedad apropiado. La granulación en húmedo se extendió uniformemente sobre papel para bandejas y se secó en un horno a 55°C, hasta que se alcanzaba una pérdida durante el secado (LOD) de menos de 5% p/p. Posteriormente, la granulación secada se hizo pasar a través de un molino con un tamaño de la criba de orificios redondos de 0,16 cm (0,063 pulgadas). Un mezclador de 0,95 l (1 cuarto) se cargó con este material cribado, y se añadió la otra mitad del SLS y la xPVP, seguido por combinación durante 5 minutos. Finalmente, se añadió estearato magnésico y la mezcla se combinó durante 1 minuto. La formación de comprimidos se efectuó como sigue: Para cada comprimido (30 mg), 600 mg de la combinación final se distribuyeron sobre papel de pesada y se cargaron en matrices de 0,18 cm x 0,93 cm (0,730 pulgadas x 0,365 pulgadas). A continuación, la granulación se prensó en comprimidos usando una prensa Carver para alcanzar una dureza de aproximadamente 11 kp. La composición general de los comprimidos se proporciona en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente	% (p/p)
APD125 Forma I o Forma II (micronizado) ^a	5,0
PVP K-29/32	40,0
Manitol en polvo	22,0
xPVP	30,0
Metilcelulosa	0,5
SLS	2,0
Estearato magnésico	0,5
Total	100,0

^aPara el placebo, APD125 se reemplazó por manitol

Ejemplo 2.2: Prueba de estabilidad.

Comprimidos de placebo, 30 mg de Forma I y 30 mg de Forma II basados en granulación en húmedo se estabilizaron a 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR, usando botellas de HDPE de 60 ml (cerradas herméticamente sin inducción). Se realizaron pruebas de Apariencia, Ensayo, DFA, Disolución, Contenido de agua por Karl Fischer (excepto al Inicio), Dureza de los comprimidos, Sustancias relacionadas y Difracción de rayos X del polvo (PXRD) al inicio (t = 0) y en los momentos de 1 mes, 3 meses y 6 meses. Los resultados para los comprimidos basados en Forma I y Forma II de granulación en húmedo se proporcionan en la Tabla 4. Los resultados de disolución de comprimidos basados en Forma I y Forma II inicial, al 1 mes, 3 meses y 6 meses se proporcionan en la Tabla 5. Los resultados de DFA a los tres meses y 6 meses se proporcionan en la Tabla 6. Los resultados de la determinación del contenido de agua mediante Karl Fischer en los momentos de 1 mes, 3 meses y 6 meses se proporcionan en la Tabla 7. Los resultados de la dureza de los comprimidos inicial (t = 0), a 1 mes, 3 meses y 6 meses se proporcionan en la Tabla 8, mientras que los resultados de PXRD inicial (t = 0), a 1 mes, 3 meses y 6 meses se proporcionan en la Tabla 9. Los resultados de PXRD obtenido en el momento de 3 meses se proporcionan en la Figura 4 y la Figura 5.

Tabla 4

Formulación	Condiciones	% Ensayo (%RSD) n = 2			
		t = 0	1 mes	3 meses	6 meses
Comprimido de Forma I	25°C/60% HR	100,3 (0,4)	108,2 (2,4)	101,8 (1,8)	89,8 (0,2)
	40°C/75% HR		106,9 (5,4)	99,1 (0,5)	84,3 (2,6)
Comprimido de Forma II	25°C/60% HR	97,7 (3,4)	96,8 (0,1)	101,3 (2,5)	91,1 (2,3)
	40°C/75% HR		96,9 (0,7)	99,3 (1,2)	84,3 (3,0)

Tabla 5

Formulación	Condiciones de almacenamiento	Disolución % Liberado (%RSD)			
		15 min	30 min	45 min	60 min
Comprimido de Forma I	Inicial	68,3 (3,7)	79,7 (0,8)	81,6 (0,7)	82,9 (0,4)
	1 mes a 25°C/60% HR	73,9 (3,8)	85,9 (0,2)	88,4 (0,8)	89,9 (0,6)
	1 mes a 40°C/75% HR	70,3 (11,8)	84,9 (3,1)	88,1 (1,7)	89,6 (1,8)
	3 meses a 25°C/60% HR	76,8 (3,2)	87,6 (1,1)	90,2 (1,3)	91,3 (1,3)
	3 meses a 40°C/75% HR	71,1 (8,2)	85,8 (0,8)	89,1 (0,4)	90,6 (0,7)
	6 meses a 25°C/60% HR	77,0 (3,8)	82,2 (0,7)	86,1 (0,3)	85,1 (1,5)
	6 meses a 40°C/75% HR	65,7 (3,1)	73,5 (1,2)	74,4 (3,7)	75,0 (2,7)
Comprimido de Forma II	Inicial	47,5 (4,9)	55,9 (0,5)	57,8 (0,7)	58,4 (0,5)
	1 mes a 25°C/60% HR	48,1 (12,5)	58,3 (1,5)	60,7 (1,3)	61,8 (0,6)
	1 mes a 40°C/75% HR	49,1 (5,9)	57,5 (1,3)	60,0 (1,0)	61,0 (0,4)
	3 meses a 25°C/60% HR	54,1 (4,5)	60,4 (0,4)	62,3 (0,3)	63,4 (0,3)
	3 meses a 40°C/75% HR	54,5 (2,9)	59,8 (1,1)	61,7 (0,7)	63,8 (4,3)
	6 meses a 25°C/60% HR	41,4 (3,3)	48,1 (3,6)	48,1 (1,1)	48,0 (0,8)
	6 meses a 40°C/75% HR	46,4 (0,0)	48,7 (2,2)	49,7 (0,8)	50,9 (0,8)

Tabla 6

Formulación	DFA (ppm) después de 3 meses a 25°C/60% HR n = 2 (rep1/rep2)	DFA (ppm) después de 3 meses a 40°C/75% HR n = 2 (rep1/rep2)	DFA (ppm) 6 meses a 25°C/60% HR n = 2 (rep1/rep2)	DFA (ppm) 6 meses a 40°C/75% HR n = 2 (rep1/rep2)
Comprimido de Forma I	ND	165/166	< 35	833/834
Comprimido de Forma II	ND	253/245	< 35	1400/1414
SGC	542 (est) ^a	4387(est.) ^a	ND	ND

- 5 ^aLos resultados de SGC a los 3 meses estimados usando datos medios de 28 días de tres veces (resultados de cápsulas SGC de 5 mg y 40 mg de APD125 189,3 ppm y 172,3 ppm a 25°C/60% RH, respectivamente, y 1658,2 ppm y 1266,5 ppm a 40°C/75% RH, respectivamente).

ND= no determinado

10

Tabla 7

Formulación	Condiciones de almacenamiento	%H ₂ O (rep1/rep2) ^a		
		1 mes n = 1	3 meses n = 2	6 meses n = 2
Placebo	25°C/60% HR	7,59	9,55/9,43	9,36/9,18
	40°C/75% HR	8,96	10,50/10,53	10,51/11,15
Comprimido de Forma I	25°C/60% HR	8,68	8,32/8,55	8,92/9,24
	40°C/75% HR	9,56	10,05/9,82	11,93/12,04
Comprimido de Forma II	25°C/60% HR	8,75	8,67/8,77	9,40/9,22
	40°C/75% HR	8,86	10,91/10,69	13,35/13,46

^aEl contenido de agua mediante Karl Fischer no se realizó a t = 0

Tabla 8

Condición	Material	Dureza buscada (kp)	Dureza media e intervalo (kp) n = 4		
		t = 0	1 mes	3 meses	6 meses
25°C 60% HR	Forma I/PVP (1:8) Granulación en húmedo	11,0	7,2 (4,6-10,1)	7,8 (3,9-10,1)	4,8 (3,8-7,0)
	Forma II/PVP (1:8) Granulación en húmedo	11,0	6,4 (4,5-9,4)	7,8 (5,6-12,4)	9,4 (8,2-12,1)
	Placebo	10,0	12,9 (9,0-21,2)	11,0 (7,7-14,4)	11,5 (7,6-16,2)
40°C 75% HR	Forma I/PVP (1:8) Granulación en húmedo	11,0	5,5 (3,5-7,3)	5,9 (3,9-9,9)	9,3 (7,8-11,1)
	Forma II/PVP (1:8) Granulación en húmedo	11,0	7,6 (6,0-10,0)	6,8 (4,3-8,0)	22,2 (23,1-23,6)
	Placebo	10,0	8,7 (7,4-10,6)	9,9 (6,5-14,8)	14,9 (12,6-13,5)

Tabla 9

Condición	Material	Forma(s) polimórfica(s) de APD125 detectada(s)			
		t = 0	1 mes	3 meses	6 meses
25°C 60% HR	Forma I/PVP (1:8) Granulación en húmedo	Forma I	Forma I	Forma I	Forma I
	Forma II/PVP (1:8) Granulación en húmedo	Forma II	Forma II	Forma II	- ^b
	Placebo	NA	NA	NA	NA
40°C 75% HR	Forma I/PVP (1:8) Granulación en húmedo	Forma I	Forma I	Forma I	Forma I ^a
	Forma II/PVP (1:8) Granulación en húmedo	Forma II	Forma II	Forma II	- ^b
	Placebo	NA	NA	NA	NA

5

^aSe observaba alguna reducción en la intensidad máxima de la Forma I, pero no se detectaba la Forma II.

^bNo se recogían medidas de PXRD para los comprimidos de Forma II a los 6 meses. NA = no aplicable

10 Los comprimidos de granulación en húmedo basados en Forma I y Forma II exhibían una estabilidad química similar (Tabla 4), aunque no era posible determinar exactamente si se estaba produciendo una caída significativa en el
 15 ensayo para cualquier formulación de comprimido, debido, en parte, a la variación en ensayo significativa observada. Por ejemplo, ambas formulaciones mostraban casi 100% de ensayo a t = 0, pero los comprimidos de Forma I mostraban 106,9% de ensayo y 108,2% de ensayo a 1 mes, a 40°C/75% RH y 25°C/60 % HR, respectivamente.
 20 Además, puesto que la determinación del contenido de agua no se añadía al protocolo de la prueba de estabilidad hasta el momento de 1 mes, ninguno de los resultados del ensayo se corregía con respecto al contenido de agua. Este es un punto significativo, ya que los contenidos de agua se incrementaban desde 9,56% p/p hasta 11,99% p/p a 40°C/75% RH para los comprimidos basados en la Forma I (Tabla 7). Por lo tanto, los resultados del ensayo solo se usaban para considerar la estabilidad relativa de los comprimidos basados en la Forma I y la Forma II. La
 25 estabilidad química del comprimido, con relación a las SGCs, se evaluó sobre la base de las velocidades de formación de DFA. Para ambas formulaciones de comprimidos, se observaban bajas velocidades de formación de DFA (Tabla 6) a lo largo del estudio de estabilidad de R&D, muy superiores a las SGCs. Los resultados de la disolución (Tabla 5) no mostraban cambios significativos como una función del tiempo, exhibiendo los comprimidos de la Forma II una disolución coherentemente más lenta con relación a los comprimidos de la Forma I, de acuerdo con los resultados de la exposición de plasma de mono, anteriormente. Las medidas de la dureza de los comprimidos (Tabla 8), por otra parte, mostraba una variabilidad significativa. Sin embargo, puesto que los comprimidos se prensaban a mano en lugar de prensarse usando un equipo automatizado, los resultados de estabilidad-dureza de R&D de comprimidos basados en la granulación en húmedo podrían no ser indicativos de la dureza-estabilidad de los comprimidos a largo plazo. La determinación del contenido de agua mediante Karl Fischer al 1 mes y los 3 meses (Tabla 7) sugiere una posible captación de agua de aproximadamente 3% p/p a
 30 aproximadamente 5 % p/p entre 1 mes y 6 meses a 40°C/75% RH, sugiriendo que sería aconsejable algún control del nivel de humedad para un desarrollo futuro de los comprimidos. Los resultados de PXRD (Tabla 9, Figura 4 y Figura 5) mostraban un buen control de la forma en estado sólido, apoyando el uso potencial de la Forma I metaestable para el desarrollo adicional de los comprimidos. Sin embargo, los resultados de PXRD a los 6 meses de

5 los comprimidos de la Forma I a 40°C/75% RH mostraban alguna pérdida en la intensidad del pico de la Forma I. El
 contenido de agua de los comprimidos de la Forma I a los 6 meses y 40°C/75% RH era 11,99% p/p (Tabla 7), en
 comparación con 9,94% p/p de agua a los 3 meses y 40°C/75 % HR y 9,08 % p/p de agua a los 6 meses y
 25°C/60% RH, ninguno de los cuales mostraba una pérdida en el contenido de la Forma I, sugiriendo que los
 contenidos de agua de 12% p/p o superiores podrían dar como resultado una reducción del contenido de la Forma I.
 Por lo tanto, estos resultados sugieren que el desarrollo futuro de los comprimidos de la Forma I se debe enfocar a
 las formulaciones en seco en lugar de en húmedo, y se deben considerar esfuerzos para minimizar la captación de
 agua, tales como utilizar un revestimiento hidrófugo de los comprimidos. Además, la carga de 0,5% p/p de
 metilcelulosa usada en los comprimidos de granulación en húmedo se basaba en los resultados de estabilización de
 10 API de la Forma I (véase el Ejemplo 5).

Ejemplo 3: Comprobación de la actividad térmica Cribado de compatibilidad con el excipiente en microvatios

Preparación de la combinación de prueba: Los materiales para cada una de las nueve formulaciones mostradas en
 las Tablas 10 a 18 se distribuyeron en tarros de vidrio de 60 ml etiquetados separadamente y se combinaron
 manualmente (se voltearon) durante aproximadamente 5 min.

15

Tabla 10

Combinación 1: APD125/PVP (1:8)		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Manitol (en polvo)	21,5	2,15
PVP	40,0	4,00
xPVP	30,0	3,00
Metilcelulosa	0,5	0,05
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 11

Combinación 2: APD125/PVP (1:5)		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Manitol (en polvo)	55,0	5,50
PVP	25,0	2,50
xPVP	12,0	1,20
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

ES 2 666 324 T3

Tabla 12

Combinación 3: APD125/PVP (1:8) Fosfato dicálcico/MCC		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Fosfato dicálcico	20,0	2,00
MCC	20,0	2,00
PVP	40,0	4,00
xPVP	11,5	1,15
Metilcelulosa	0,5	0,05
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 13

Combinación 4: APD125/PVP (1:8) Manitol/MCC		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Manitol (en polvo)	20,0	2,00
MCC	20,0	2,00
PVP	40,0	4,00
xPVP	11,5	1,15
Metilcelulosa	0,5	0,05
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 14

Combinación 5: APD125/coPVP (1:8)		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Manitol (en polvo)	21,5	2,15
coPVP	40,0	4,00
xPVP	30,0	3,00
Metilcelulosa	0,5	0,05
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 15

Combinación 6: APD125/coPVP (1:8) xCMC		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Manitol (en polvo)	21,5	2,15
coPVP	40,0	4,00
xCMC	30,0	3,00
Metilcelulosa	0,5	0,05
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 16

Combinación 7: APD125/PVP (1:8) Fosfato dicálcico/MCC, xCMC		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Fosfato dicálcico	20,0	2,00
MCC	20,0	2,00
PVP	40,0	4,00
xCMC	11,5	1,15
Metilcelulosa	0,5	0,05
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 17

Combinación 8: APD125/PVP (1:5) Fosfato dicálcico/MCC sin metilcelulosa		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD125	5,0	0,50
Fosfato dicálcico	27,5	2,75
MCC	27,5	2,75
PVP	25,0	2,50
xPVP	12,0	1,20
SLS	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Tabla 18

Combinación 9: APD125/PVP (1:8) poloxámero		
Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
APD 125	5,0	0,50
Manitol (en polvo)	21,5	2,15
PVP	40,0	4,00
xPVP	30,0	3,00
Metilcelulosa	0,5	0,05
poloxámero	2,0	0,20
Estearato magnésico	1,0	0,10
Total	100,0	10,00

Método experimental: Los estudios de cribado de las formulaciones se realizaron en Aptuit Inc., Kansas City, MO 64137. Las medidas se realizaron a 40°C usando un modelo de comprobación de la actividad térmica (TAM) 2277 que consistía en cuatro unidades calorimétricas (2277-201) y amplificadores estándar. Todos los datos se recogieron usando el software Digitam® para Windows, versión 4.1. Antes de iniciar la serie de experimentos, cada unidad calorimétrica se calibró a 100 µW usando un procedimiento de calibración eléctrica estático. Muestras de APD125, formulación de APD125 o placebo de la combinación de la formulación se pesaron en ampollas de acero inoxidable de 5 ml separadas. Se usaron alrededor de 100 mg de cada material. Las ampollas de referencia se cargaron con alrededor de 150 mg de bolas de vidrio de borosilicato de 4 mm. Cada ampolla se cargó en un elevador de ampollas y se puso en posición de equilibrio. Después de una pausa inicial, se registró un flujo térmico de referencia antes de bajar las muestras hasta la posición de medida. después de que se hubieran recogido suficientes datos, las ampollas se devolvieron a la posición de equilibrio y se recogió un flujo térmico de referencia final. Los datos brutos del flujo térmico se corrigieron para el valor de referencia y se exportaron para el análisis de datos adicionales.

Resultados: Los resultados para las nueve combinaciones de formulaciones de APD125 se proporcionan en la Tabla 19. El resultado deseado es un flujo térmico neto cero, siendo los resultados dentro de aproximadamente 2 µW/g de cero indistinguibles del ruido de referencia. Teniendo en cuenta estos hechos, se puede observar que las combinaciones de formulaciones 1, 4, 8 y 9 son las combinaciones más compatibles, mientras que la combinación 7 es la menos compatible.

Tabla 19

Combinación de formulación	Resultado de flujo térmico neto (µW/g)
1 ^a	0,87
2	-13,63
3	8,88
4 ^a	-0,23
5	-13,10
6	-8,92
7	-62,36
8 ^a	-0,78
9 ^a	-1,19

^aCombinaciones de formulación más estables

Estos resultados sugieren que el manitol (diluyente/carga), PVP (agente dispersante), xPVP (agente dispersante), metilcelulosa (estabilizador de APD125 Forma I), poloxámero (agente humectante), estearato magnésico (lubricante), fosfato dicálcico (diluyente/carga), MCC (diluyente/carga) y SLS (agente humectante), los excipientes usados en una o más de las cuatro combinaciones más estables (es decir, las combinaciones 1, 4, 8 y 9), son adecuados para una consideración adicional como excipientes. Los dos excipientes restantes usados en este estudio, xCMC y coPVP, no estaban en ninguna de las formulaciones más estables, y, por lo tanto, se debe considerar que son potencialmente problemáticos.

Ejemplo 4: Efecto de la molienda y la compresión sobre APD125 Forma I.

Preparación de muestras: APD125 Forma I micronizada se trituró usando un mortero, con muestras retiradas en los momentos 1 min, 5 min y 10 min para análisis de PXRD para evaluar el impacto de la trituración sobre la forma en estado sólido de APD125 Forma I. Se obtuvieron patrones de PXRD antes y después de la molienda.

5 Adicionalmente, APD125 Forma I micronizada se comprimió a 2 kp, 5 kp y 10 kp durante 1 min por muestra usando una prensa Carver. A continuación, las muestras se retiraron de la prensa Carver y se rompieron ligeramente usando un mortero, antes del análisis por PXRD para evaluar el impacto de la compresión sobre la forma en estado sólido de APD125 Forma I. Se obtuvieron patrones de PXRD antes y después de la compresión.

10 Difracción de rayos X del polvo: Se obtuvieron medidas de PXRD usando un difractor zeta/zeta Philips (PANalytical) X'Pert PRO (EQ 0233) equipado con un detector X'Celerator RTMS y utilizando radiación $K\alpha$ de cobre, trabajando a 45 kV y 40 mA. El radio del instrumento era 239,5 mm, el filtro de enmascaramiento era de 20 mm, la ranura de Soller era 0,04 radianes, y se usaron un filtro de níquel y giro de muestras durante la adquisición de datos. La aplicación y el software de control del instrumento usados eran X'Pert Data Collector®, versión 2.0c y XPERT-PRO®, versión 1.6, respectivamente. Las muestras se barrieron desde 5° a 40° 2θ de modo continuo, usando un tamaño de la etapa de $0,0167^\circ$ 2θ .

Resultados: En la Figura 6, se compara una superposición de patrones de PXRD para APD125 Forma I micronizada, antes y después de la trituración con un mortero durante 1 minuto, 5 minutos y 10 minutos. No se observaron cambios significativos en los patrones de PXRD, sugiriendo que la Forma I es estable a fuerzas de trituración/molienda. En la Figura 7, patrones de PXRD de APD125 Forma I comprimida a 2 kp, 5 kp y 10 kp se comparan con la Forma I no comprimida. Todos los patrones de PXRD son coherentes con APD125 Forma I, aunque con la posibilidad de una ligera reducción en la cristalinidad, según se sugiere por el ensanchamiento de los picos y una pérdida de resolución/intensidad de los picos para las muestras comprimidas, con relación a la muestra de control no comprimida.

20

25

Ejemplo 5: Optimización de metilcelulosa.

Ejemplo 5.1: Preparación de combinaciones de prueba:

Ejemplo 5.1.1: Suspensiones de API de Forma I en agua.

30 En un pequeño vial de centelleo, se añadió suficiente agua desionizada a 152,13 mg de APD125 Forma I micronizada para formar una pasta; se registró el peso del agua añadida, 844,60 mg, y la mezcla resultante se agitó usando una espátula para obtener una pasta. La muestra resultante, después de la recogida de un patrón de PXRD inicial, se tapó, se envolvió en papel de estaño y se almacenó a 40°C hasta el día siguiente, cuando se obtenía un segundo patrón de PXRD.

35 Usando otro pequeño vial de centelleo, se mezclaron 2,1183 g de APD125 Forma I micronizada con 3,3619 g de una metilcelulosa al 0,5% p/v para obtener una pasta, que se muestreó inmediatamente para el análisis por PXRD para verificar la forma en estado sólido de APD125 de partida, después de la adición de metilcelulosa. La muestra restante en el vial de centelleo se dividió en dos porciones, se puso en viales de centelleo envueltos con Parafilm tapados, que a continuación se envolvieron en papel de estaño y se almacenaron a 40°C y temperatura ambiente, respectivamente. Los patrones de PXRD se recogieron en los momentos inicia (t = 0), 2 días y 16 días para cada muestra.

40

Ejemplo 5.1.2: Suspensiones de granulación de comprimidos en agua.

45 Una combinación de Forma I micronizada de APD125/PVP (1:8), que pesaba 3,0081 g y que contenía metilcelulosa al 0,5% p/p, se mezcló con 3,71277 g de agua para formar una pasta. Después de muestrear la pasta para un patrón de PXRD inicial, la pasta restante se dividió en dos porciones, se puso en viales de centelleo envueltos en Parafilm tapados, que a continuación se envolvieron en papel de estaño y se almacenaron a 40°C y temperatura ambiente, respectivamente. Los patrones de PXRD se recogieron en los momentos inicial (t = 0), 1 día, 7 días y 21 días.

Ejemplo 5.1.3: Comprimidos (10 mg) preparados usando metilcelulosa al 0% p/p, 2% p/p, 5% p/p y 8% p/p

50 Para cada combinación, los materiales se distribuyeron (menos el estearato magnésico) en un vial de vidrio y se combinaron durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió estearato magnésico y la mezcla se combinó durante 2 minutos adicionales. La combinación final se compactó en comprimidos cóncavos redondos estándar (0,79 cm (5/16 de pulgada) de diámetro) con un peso total del comprimido de 200 mg y una dureza de 10 kp usando una prensa Carver. Para cada lote de comprimidos, varios se trituraron usando un mortero para obtener un polvo fino, del que se recogió una pequeña muestra para el análisis por PXRD para confirmar la forma polimorfa de APD125 inicial. El

5 polvo restante se pesó en una botella Qorpak®, y se añadió alrededor de 50% p/p se agua desionizada. La mezcla resultante se agitó usando una microespátula para humedecer el polvo y formar una pasta. Un tapón de Teflon® se roscó firmemente y las muestras preparadas se almacenaron en un horno a 40°C. Los pesos de comprimidos triturados y agua para cada carga de metilcelulosa se proporcionan en la Tabla 20. Se recogieron patrones de PXRD para las cinco combinaciones de granulación de comprimidos/agua, según el esquema proporcionado en la in Tabla 21.

Tabla 20

Formulación usada	Peso de polvo (g)	Peso de agua (g)
APD125:PVP (1:8) 2% de metilcelulosa	1,4767	1,4802
APD125:PVP (1:8) 5% de metilcelulosa	1,3173	1,5822
APD125:CoPVP (1:8) 5% de metilcelulosa	1,5436	1,5172
APD125:PVP (1:8) 8% de metilcelulosa	1,5355	1,5049
APD125:PVP (1:8)	1,64810	1,63835

10

Tabla 21

Formulación usada	Momento	Los resultados de XRD sugieren una mayor presencia de:
2% de metilcelulosa	Inicial (sin agua)	Forma I
	1 día	Forma I
	1 semana	Forma II
	4 semanas	-
5% de metilcelulosa, PVP	Inicial (sin agua)	Forma I
	1 día	Forma I
	1 semana	Forma I
	4 semanas	Forma I
5% de metilcelulosa, coPVP	Inicial (sin agua)	Forma I
	1 día	Forma I
	1 semana	Forma I
	4 semanas	Forma II
8% de metilcelulosa	Inicial (sin agua)	Forma I
	1 día	Forma I
	1 semana	Forma I
	4 semanas	Forma I y Forma II
0% de metilcelulosa	Inicial (sin agua)	Forma I
	1 día	Forma II
	1 semana	-
	4 semanas	-

Ejemplo 5.2: Difracción de rayos X del polvo.

15 Se obtuvieron medidas de PXRD usando un difractómetro zeta/zeta Philips (PANalytical) X'Pert PRO (EQ 0233) equipado con un detector X'Celerator RTMS y utilizando radiación $K\alpha$ de cobre, trabajando a 45 kV y 40 mA. El radio del instrumento era 239,5 mm, el filtro de enmascaramiento era de 20 mm, la ranura de Soller era 0,04 radianes, y se usaron un filtro de níquel y giro de muestras durante la adquisición de datos. La aplicación y el software de control del instrumento usados eran X'Pert Data Collector®, versión 2.0c y XPERT-PRO®, versión 1.6, respectivamente. Las muestras de pasta basadas en API se barrieron desde 5° a 40° 2 θ de modo continuo, usando un tamaño de la etapa de 0,0167° 2 θ y un tiempo de recuento de 40,005 segundos. Las muestras de granulación de comprimidos se barrieron de 2° a 15° 2 θ de modo continuo, usando un tamaño de la etapa de 0,0167° 2 θ y un tiempo de recuento de 1063,625 s.

20

Una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5% p/p de la Forma I a 40°C no mostraba evidencia de conversión en la Forma II después de 16 días (Figura 8), en marcado con una pasta de la Forma I en agua sola a 40°C, que se convertía en la Forma II en menos de 24 horas (Figura 9). Como resultado, se añadió metilcelulosa al 0,5% p/p al primer comprimido de granulación en húmedo de APD125 para ocultar la conversión de la Forma I en la Forma II. Sin embargo, la eficacia de la metilcelulosa en una matriz de comprimido no se ha investigado previamente. Por lo tanto, como una primera etapa, la combinación del comprimido de granulación en húmedo, que contiene 0,5% p/p de metilcelulosa, se mezcló con 50% p/p de agua para formar una pasta y se almacenó a temperatura ambiente y 40°C para determinar si de inhibía la conversión en la Forma II. Los patrones de PXRD inicial (t = 0) y a las 24 horas para las muestras en húmedo se muestran en la Figura 10. Después de 24 horas, la muestra almacenada a 40°C mostraba conversiones en la Forma II, mientras que la muestra a temperatura ambiente era todavía la Forma I. Como se muestra en la Figura 11, la muestra a temperatura ambiente sigue siendo la Forma I a los 7 días, convirtiéndose finalmente en las Forma II a los 21 días.

En contraste con la Forma I de APD125 pura suspendida en metilcelulosa acuosa al 0,5% p/p, que no se convertía en la Forma II en 21 días a temperatura ambiente, el comprimido mostraba conversión en la Forma II. Por lo tanto, se decidió evaluar concentraciones de metilcelulosa superiores para determinar si la conversión en la Forma II se podía inhibir más eficazmente. Se prepararon comprimidos de compresión directa basados en PVP que contenían 0% p/p, 2% p/p, 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa. Además, se prepararon comprimidos de compresión directa basados en coPVP que contenían 5% p/p de metilcelulosa. En cada caso, los comprimidos se trituraron, se mezclaron con 50% p/p de agua y se almacenaron a 40°C, con patrones de PXRD recogidos en t = 0, 24 h, 1 semana y 4 semanas (1 mes). Según se muestra en la Figura 12, todas las muestras contenían Forma I inicialmente, pero en 24 horas (Figura 13), la muestra sin metilcelulosa mostraba conversión en la Forma II, como se observaba previamente para la combinación de comprimido de 0,5% p/p de metilcelulosa.

Después de 1 semana a 40°C, la muestra con 2% p/p de metilcelulosa mostraba conversión en la Forma II (Figura 14), mientras que las muestras restantes, que contenían 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa, empezaban a mostrar la conversión en la Forma II en 1 mes (Figura 15). Así, los comprimidos que contenían 2% p/p, 5% p/p y 8% p/p de metilcelulosa mostraban una conversión retardada en la Forma II con relación al control con 0% p/p de metilcelulosa y el comprimido que contiene 0,5% p/p de metilcelulosa previamente estudiado.

Además de mantener la Forma I, un objetivo principal del desarrollo de formulaciones de comprimidos de APD125 es minimizar la formación de DFA. Como se puede observar en la Tabla 25, aunque las cargas de metilcelulosa de 5% p/p y 8% p/p exhibían la mejor inhibición de la Forma II, también daban como resultado un incremento de la formación de DFA, con relación al control con 0% p/p de metilcelulosa. Además, con la carga de 5% p/p de metilcelulosa, los comprimidos basados en coPVP mostraban más de tres veces la formación de DFA de los comprimidos basados en PVP, sugiriendo, como en el caso de los resultados de TAM, que coPVP podría ser menos deseable como un excipiente que PVP. La carga de 2% p/p de metilcelulosa proporcionaba el mejor equilibrio global de estabilidad química óptima, mientras que retenía una capacidad razonable para inhibir la formación de la Forma II (Figura 13, Tabla 25) y, por lo tanto, se usó como la base del desarrollo adicional de comprimidos.

Ejemplo 5.3: Ensayo de DFA.

Además de mantener la Forma I, un objetivo primario del desarrollo de formulaciones de comprimidos de APD125 era minimizar la formación de DFA. Las muestras a 40°C/75% de RH de 4 semanas se extrajeron de sus cámaras de estabilidad y se dejaron secar a lo largo de un par de días bajo nitrógeno. A continuación, el material se rompió usando una microespátula hasta había suficiente material disponible para el análisis de DFA por HPLC. Las muestras se dejaron asentar en solución durante 4 horas antes de filtrarse mediante centrifugación y transferirse a un vial de HPLC para el análisis. Se usó integración manual para todos los cromatogramas.

Como se puede observar en la Tabla 22, aunque las cargas de metilcelulosa de 5% p/p y 8% p/p exhibían la mejor inhibición de la Forma II, también daban como resultado un incremento de la formación de DFA, con relación al control con 0% p/p de metilcelulosa. Además, con la carga de 5% p/p de metilcelulosa, los comprimidos basados en coPVP mostraban más de tres veces la formación de DFA de los comprimidos basados en PVP, sugiriendo, como en el caso de los resultados de TAM, que coPVP podría ser menos deseable como un excipiente que PVP. La carga de 2% p/p de metilcelulosa proporcionaba el mejor equilibrio global de estabilidad química óptima, mientras que retiene una capacidad razonable para inhibir la formación de la Forma II (Figura 13, Tabla 22) y, por lo tanto, se usó como la base del desarrollo adicional de comprimidos.

Tabla 22

Formulación	Forma detectada			DFA (n = 1) (4 semanas)
	(1 día)	(1 semana)	(4 semanas)	
APD125 Forma I/PVP (1:8) Sin metilcelulosa	Forma II	No aplicable	No aplicable	37 ppm
APD125 Forma I/PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa	Forma I	Forma II	No aplicable	34 ppm
APD125 Forma I/PVP (1:8) 5% p/p de metilcelulosa	Forma I	Forma I	Forma I	80 ppm
APD125 Forma I/coPVP (1:8) 5% p/p de metilcelulosa	Forma I	Forma I	Forma II	292 ppm
APD125 Forma I/PVP (1:8) 8% p/p de metilcelulosa	Forma I	Forma I	Mezcla de Forma I/ Forma II	105 ppm

Ejemplo 6: Optimización de las relaciones PVP/API y coPVP/API.

Ejemplo 6.1: Preparación de muestras.

- 5 La Forma I de APD125 y bien PVP o bien coPVP se pesaron y se mezclaron para obtener relaciones de API/PVP o API/coPVP de 1:1, 1:3, 1:5 y 1:8. Las mezclas resultantes se combinaron durante alrededor de 5 min, se tamizaron a través de un tamiz nº 40 y se combinaron durante alrededor de 5 minutos adicionales.

Ejemplo 6.2: Análisis por microscopía electrónica de barrido

- 10 Cada muestra se agitó ligeramente con una microespátula y una pequeña porción del material se interceptó sobre adhesivo de doble cara sobre un portaobjetos de microscopía electrónica de barrido (SEM) desechable a una altura no mayor de 0,5 cm. El portaobjetos de SEM se golpeó ligeramente para retirar cualquier material suelto que no se hubiera adherido al adhesivo, y la muestra preparada se puso en la cámara de SEM. Se adquirieron imágenes usando un FEI Quanta 200 (S/N D7554-R).

- 15 La combinación 1:1 mostraba cantidades significativas de APD125 residual no revestida sobre las partículas de PVP, mientras que las imágenes de SEM de 1:3, 1:5 y 1:8 mostraban APD125 residual, no revestida sobre PVP, similar y significativamente menor, sugiriendo una relación de API:PVP de más de 1:1, pero no se requiere más de 1:3 para dispersar la mayoría de la APD125 sobre la PVP. La APD125 no reviste uniformemente las partículas de PVP, sino que tiende a adherirse más firmemente a algunas zonas que a otras, posiblemente debido a variaciones en la electrostática.

Se obtuvieron resultados de SEM similares para combinaciones de API/coPVP. Una vez más, basándose en las imágenes de SEM, parecería que la APD 125 menos residual se observaba con relaciones de API:coPVP de 1:3 o más.

- 25 Ejemplo 6.3: Exposición a APD125 en plasma de mono - Formulaciones de comprimidos de APD125 Forma I:PVP y APD125 Forma I:coPVP.

- 30 Se examinaron los efectos de PVP y coPVP en diversas relaciones con APD125 sobre la exposición de plasma a APD125 en monos después de la administración oral de comprimidos de compresión directa (en seco) que contenían 10 mg de APD125. La exposición de plasma a APD125 ($AUC_{0-\infty}$) en relaciones de APD125:PVP de 1:1, 1:4 y 1:6 eran similares a $0,548 \pm 0,321$ h.µg/ml, $0,575 \pm 0,379$ h.µg/ml y $0,572 \pm 0,556$ h.µg/ml, respectivamente. Sin embargo, con una relación de APD125:PVP de 1:8, la exposición de plasma ($1,262 \pm 0,660$ h.µg/ml) se incrementaba dos veces en comparación con las relaciones 1:1, 1:4 y 1:6 (Figura 16, Tabla 23). La sustitución de PVP por coPVP en el comprimido de compresión directa a una relación de 1:8 no afectaba a la exposición a APD125: APD125:PVP, $1,262 \pm 0,660$ h.µg/ml; APD125:coPVP, $1,889 \pm 1,162$ h.µg/ml (Figura 20, Tabla 23). Por lo tanto, los comprimidos prototípicos finales eran formulaciones basadas en relaciones de APD125:PVP 1:8 o APD125:coPVP 1:8.

Tabla 23

Formulación	Dosis (mg)	N	C _{máx} (µg/ml)		AUC _{0-∞} (h.µg/ml)		t _{máx} (h)	
			Media	SD	Media	SD	Media	SD
APD125 Forma I:PVP (1:1) CD	10	6	0,077	0,057	0,548	0,321	4,7	2,1
APD125 Forma I:PVP (1:4) CD	10	6	0,085	0,071	0,575	0,379	4,7	4,3
APD125 Forma I:PVP (1:6) CD	10	6	0,125	0,174	0,572	0,556	4,3	2,3
APD125 Forma I:PVP (1:8) CD	10	3	0,335	0,138	1,262	0,660	2,7	0,8
APD125 Forma I:coPVP (1:8) CD	10	5	0,471	0,413	1,889	1,162	2,4	0,9
APD125 Forma I:PVP (1:8) HÚMEDO	10	6	0,227	0,153	1,507	1,218	2,2	1,0
Cápsula de gelatina blanda	10	6	0,942	0,303	3,192	1,291	2,2	1,0

Ejemplo 7: Comprimido de compresión directa.

Ejemplo 7.1: Micronización de APD125 Forma I.

- 5 APD125 Forma I (12,5 kg, tamaño de partícula d₁₀ de 1,75 µm, d₅₀ de 6,98 µm, d₉₀ de 38,45 µm) (analyzer del tamaño de partícula de difracción láser de dispersiones en húmedo Sympatec Helos) se micronizó en un molino de chorro helicoidal de 300 mm a un caudal de sólido de 20,0 kg/h con una presión de trituración de 6,5 ± 0,5 bar y una presión de alimentación de nitrógeno gaseoso de 10 ± 0,5 bar para producir APD125 Forma I (11,55 kg, 92,4% de rendimiento) de 99,93% de pureza mediante el área de los picos de HPLC. Se encontró que el producto micronizado tenía un tamaño de partícula d₉₀ de 6,16 µm con un analyzer del tamaño de partícula de difracción láser de dispersiones en húmedo Sympatec Helos.

Ejemplo 7.2: Fabricación de comprimidos para comprimidos cargados con 5% p/p de metilcelulosa.

- 15 Los materiales se distribuyeron según la composición cuantitativa buscada de los comprimidos. APD125 micronizada, PVP y metilcelulosa se precombinaron en una bolsa y a continuación se tamizaron a mano a través de un tamiz de malla n° 40. Un mezclador de 1,9 l (2 cuartos) se cargó con la precombinación, y se añadieron todos los otros materiales restantes, menos el estearato magnésico, seguido por combinación a lo largo de 300 rotaciones (12 min a 25 rpm). Finalmente, se añadió el estearato magnésico y la mezcla resultante se combinó a lo largo de 100 rotaciones (4 minutos a 25 rpm) adicionales. Este material se comprimó en comprimidos de 200 mg usando una prensa para comprimidos Piccola PLC equipada con dos puestos de estampadora cóncava redonda estándar de 0,79 cm (5/16 de pulgada) para alcanzar una dureza buscada del comprimido de 5 kp a 8 kp.

Ejemplo 7.3: Fabricación de comprimidos para comprimidos cargados con 2% p/p de metilcelulosa.

- 25 Los materiales se distribuyeron según la composición cuantitativa buscada de los comprimidos. Un mezclador se cargó con todos los componentes de los comprimidos, menos el estearato magnésico, y se combinaron a lo largo de 300 rotaciones (12 min a 25 rpm). La combinación resultante se desagregó usando un Comill (equipado con un tamiz R045 y un impulsor de brazos redondos), se transfirió a un mezclador y se combinó a lo largo de 300 rotaciones (12 min a 25 rpm). Se añadió el estearato magnésico, seguido por combinar a lo largo de 100 rotaciones (4 min a 25 rpm). La combinación final resultante se comprimó en comprimidos de 200 mg (que contenían 10 mg de API APD125 Forma I micronizada) hasta una dureza buscada de 5 kp a 8 kp, usando una prensa para comprimidos Piccola PLC, equipada con una estampadora cóncava estándar de 0,79 cm (5/16 de pulgada). Para los comprimidos de 40 mg de principio activo, la combinación final se comprimó en comprimidos de 800 mg hasta una dureza buscada de 12 kp a 16 kp, usando una estampadora ovalada plana de 1,8 x 0,8 cm (0,730 pulgadas x 0,365 pulgadas). Finalmente, todos los núcleos de los comprimidos se revistieron con película con Opadry® II Blue 85F90996 hasta un aumento de peso de 5%, usando un plato de 29,2 cm (11,5 pulgadas) completamente perforado. La composición final de los comprimidos se proporciona en la Tabla 24.

35

Tabla 24

Ingrediente	% (p/p)	Cantidad (g)
Núcleo comprimido		
APD125 (Micronizada)	5,00	50,0
PVP, Plasdone™ K-29/32 o coPVP, Kollidon™ VA 64	40,00	400,0
Monohidrato de lactosa 316	21,25	212,5
Celulosa microcristalina, PH102	25,00	250,0
Crospovidona, Kollidon™ CL	4,00	40,0
Metilcelulosa	2,00	20,0
Laurilsulfato sódico	2,00	20,0
Estearato magnésico	0,50	5,0
Dióxido de silicio	0,25	2,5
Total	100,00	1000,0
Revestimiento pelicular		
Opadry® II Blue 85F90996	5	NA

NA = No aplicable

Ejemplo 7.4: Exposición de plasma a APD125 en monos.

Se observó que los estudios de exposición a APD125 en monos efectuados con comprimidos de 10 mg de APD125 Forma I basados en granulación en húmedo, que contenían 0,5% p/p de metilcelulosa, exhiben aproximadamente la mitad del $AUC_{0-\infty}$ y un cuarto de la $C_{m\acute{a}x}$ de SGCs (Ejemplo 1.1). Adicionalmente, los estudios en monos que usan comprimidos de 10 mg de APD125 Forma I de compresión directa no revestidos, que contenían 5% p/p de metilcelulosa, encontraron que los comprimidos de compresión directa exhibían esencialmente la misma exposición que la observada previamente para los comprimidos de granulación en húmedo (Ejemplo 6.3). Basándose en los datos farmacocinéticos y los resultados de estabilidad de las formulaciones de metilcelulosa (Tabla 22), se tomó la decisión de preparar dos partidas de R&D separadas finales de comprimidos de compresión directa revestidos, con 40 mg de APD125 Forma I, que contenían metilcelulosa en 2% p/p, y bien PVP o bien coPVP.

Se dosificaron seis monos en un diseño cruzado de 2×6 . La exposición de plasma a APD125 después de la administración oral de 40 mg de APD125 en SGC o comprimidos de compresión en seco se muestra en la Figura 18. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en la Tabla 25. La absorción de APD125 en la circulación sistémica se producía a lo largo de un período de 3 h seguido por una fase terminal monoexponencial. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) era el más rápido para la SGC cargada con líquido a las 2,2 h. El $t_{m\acute{a}x}$ se incrementaba con la administración de los comprimidos hasta 3,3 h. La $C_{m\acute{a}x}$ de SGC ($0,850 \pm 0,462 \mu\text{g/ml}$) era alrededor de dos veces mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ para el comprimido de APD125 Forma I ($0,464 \pm 0,236 \mu\text{g/ml}$). Las exposiciones de plasma integradas ($AUC_{0-\infty}$) para SGC y el comprimido de APD125 Forma I eran similares ($4,395 \pm 3,122 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$) y APD125 Forma I ($4,223 \pm 2,660 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$). El $t_{m\acute{a}x}$ prolongado, la $C_{m\acute{a}x}$ reducida y las exposiciones globales similares ($AUC_{0-\infty}$) de la formulación de comprimidos en comparación con la formulación de SGC corroboran las formulaciones exploratorias analizadas en el Ejemplo 1.1 (Tabla 1).

Tabla 25

Formulación	Dosis (mg)	N	$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/ml}$)		$AUC_{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)		$t_{m\acute{a}x}$ (h)	
			Media	SD	Media	SD	Media	SD
Comprimido APD125 Forma I:PVP (1:8) revestido, compresión directa, 2% de p/p metilcelulosa	40	6	0,46	0,236	4,223	2,660	3,3	1,0
Cápsula de gelatina blanda	40	6	0,850	0,462	4,395	3,122	2,2	1,0

Como se puede observar en la Tabla 25, los comprimidos de compresión directa revestidos de APD 125 Forma I:PVP (1:8) exhiben resultados de $AUC_{0-\infty}$ esencialmente idénticos a la SGC a una dosis de 40 mg, como se esperaba basándose en los resultados farmacocinéticos previos en monos con comprimidos de granulación en húmedo. Adicionalmente, los comprimidos de 40 mg exhibían aproximadamente la mitad de la $C_{m\acute{a}x}$ de las SGCs y un $t_{m\acute{a}x}$ ligeramente más corto, lo que también es coherente con los resultados farmacocinéticos previos son comprimidos de granulación en húmedo.

Ejemplo 7.5: Prueba de estabilidad R&D.

Comprimidos de APD125 prototípicos basados en PVP y coPVP de 10 mg y 40 mg se estabilizaron a 25°C/60% RH y 40°C/75% RH, contenidos en botellas de HDPE con cierre hermético por inducción y desecante. Se realizaron pruebas de apariencia, disolución, contenido de agua por Karl Fischer, PXR, sustancias relacionadas y dureza de los comprimidos solamente en los momentos inicial y a las 8 semanas. El compuesto II, DFA y las sustancias relacionadas se ensayaron en los momentos inicial, a las 2 semanas y a las 4 semanas. Comprimidos adicionales también se almacenaron en recipientes abiertos a 40°C/75% RH, se extrajeron y se analizaron en el momento de 4 semanas con respecto a DFA y compuesto II.

Las formulaciones de comprimidos basadas en PVP y basadas en coPVP mostraban una estabilidad química global comparable durante el estudio de 8 semanas, sin pérdida significativa observada en APD125, según se demuestra mediante los resultados de ensayo mostrados en la Tabla 26. Los resultados de DFA para las dos formulaciones de R&D finales se proporcionan en la Tabla 27.

Tabla 26

Formulación	Condiciones	Dosis (mg)	% Ensayo APD125 (%RSD)			
			Inicial n = 3	2 semanas n = 3	4 semanas n = 3	8 semanas n = 3
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	40°C 75% HR	10	90,5 (0,5)	93,0 (0,6)	102,3 (4,9)	93,7 (2,4)
		40	93,1 (0,5)	91,3 (0,7)	102,3 (3,6)	97,7 (2,1)
	25°C 60% HR	10	90,5 (0,5)	NP	NP	95,4(2,1)
		40	93,1 (0,5)	NP	NP	96,9 (2,0)
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	40°C 75% HR	10	90,4 (0,5)	91,8 (1,8)	92,6 (0,9)	95,1 (1,5)
		40	92,5 (1,5)	97,5 (5,9)	93,1 (0,9)	97,0 (0,9)
	25°C 60% HR	10	90,4 (0,5)	NP	NP	93,3 (1,1)
		40	92,5 (1,5)	NP	NP	96,7 (2,7)

NP = no probado

Tabla 27

Formulación	Condiciones	Dosis (mg)	Concentración de DFA como ppm (%RSD)			
			Inicial n = 2	2 semanas n = 2	4 semanas n = 2	8 semanas n = 2
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos), botella de HDPE con desecante	40°C 75% RH	10	ND ^a	< 35	< 35	< 35
		40	ND ^a	< 35	< 35	< 35
	25°C 60% RH	10	ND ^a	NA	NA	ND ^a
		40	ND ^a	NA	NA	ND ^a
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p metilcelulosa, compresión directa (revestidos), botella de HDPE con desecante	40°C 75% RH	10	ND ^a	69 (1,8)	114 (1,7)	142 (2,4)
		40	ND ^a	67 (1,2)	145 (0,6)	161 (1,1)
	25°C 60% RH	10	ND ^a	NA	NA	ND ^a
		40	ND ^a	NA	NA	ND ^a
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p metilcelulosa, compresión directa (revestidos), recipiente abierto	40°C 75% RH	10	ND ^a	NA	645 (0,2)	NA
		40	ND ^a	NA	918 (0,5)	NA
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p metilcelulosa, compresión directa (revestidos), recipiente abierto	40°C 75% RH	10	ND ^a	NA	648 (1,7)	NA
		40	ND ^a	NA	788 (1,4)	NA

^a El límite de detección y el límite de cuantificación de DFA son 10 ppm y 35 ppm, respectivamente

NA = No aplicable

ND = No detectado

5

10

15

20

25

Como se observó previamente durante los estudios de optimización de metilcelulosa (Tabla 22), se encontró que los comprimidos basados en coPVP exhiben velocidades de formación de DFA más rápidas que los correspondientes comprimidos basados en PVP, lo que también es coherente con los resultados de TAM (Ejemplo 3), sugiriendo problemas de compatibilidad potenciales con coPVP. De forma interesante, los resultados con recipientes abiertos (Tabla 27) muestran velocidades de formación de DFA similares para los comprimidos tanto basados en PVP como basados en coPVP, en contraste con los resultados de la estabilidad en botellas de HDPE y la optimización de metilcelulosa, que sugerían que los comprimidos que contienen coPVP exhiben una formación de DFA más rápida que los comprimidos basados en PVP. Esta discrepancia aparente se podría deber a las diferencias en el contenido de agua. En los casos de los estudios de estabilidad en botellas de HDPE y optimización de metilcelulosa, la cantidad de agua presente en las muestras es muy similar, lo que permite determinar mejor el impacto de cambiar de PVP a coPVP. Sin embargo, en el caso de los resultados del estudio de estabilidad en recipientes abiertos, cada muestra se equilibraría hasta contenidos de agua bastante diferentes, según se muestra en la Figura 20. A una humedad relativa de 75%, se podría esperar que los comprimidos basados en PVP absorbieran significativamente más agua que los comprimidos basados en coPVP, y, puesto que la hidrólisis es una ruta principal para la formación de DFA, no es irrazonable que los comprimidos basados en PVP en recipiente abierto empiecen a mostrar una formación de DFA más rápida, haciéndose casi idénticos a los comprimidos basados en coPVP en recipiente abierto. Por lo tanto, es posible que la velocidad de formación de DFA incrementada observada en presencia de coPVP, con relación a PVP, no sea el resultado de incompatibilidad química con coPVP. En cambio, a un contenido de agua fijo en un sistema cerrado, el PVP más higroscópico, con relación al coPVP, podría reducir la cantidad de agua libre disponible para la hidrólisis de APD125.

30

35

Según se muestra en la Tabla 28 y la Tabla 29, ni los comprimidos basados en PVP ni los basados en coPVP exhibían evidencia de cambios significativos en el ensayo del Compuesto II ni cambios en las velocidades de disolución después de 8 semanas a 40°C/75% RH, con la excepción de los resultados en recipiente abierto, de acuerdo con los resultados de DFA, mostrados en la Tabla 27. Los resultados de PXRD muestran que todas las muestras probadas contienen Forma I, indicando una buena estabilidad de la forma en estado sólido para comprimidos tanto basados en PVP como basados en coPVP (Tabla 30). La determinación del contenido de agua mediante Karl Fischer esencialmente no mostraba un cambio en el contenido de agua a lo largo del estudio de 8 semanas (Tabla 31). Sin embargo, había un contenido de agua ligeramente superior observado para los comprimidos basados en PVP, con relación a los comprimidos basados en coPVP, que es coherente con el hecho de que PVP sea algo más higroscópica que coPVP (Figura 19).

Tabla 28

Formulación	Condiciones	Dosis (mg)	Concentración de Compuesto II como % de área (%RSD)			
			Inicial n = 2	2 semanas n = 2	4 semanas n = 2	8 semanas n = 2
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos), botella de HDPE con desecante	40°C 75% RH	10	ND ^a	ND ^a	ND ^a	< 0,05
		40	ND ^a	ND ^a	ND ^a	<0,05
	25°C 60% RH	10	ND ^a	NA	NA	<0,05
		40	ND ^a	NA	NA	<0,05
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos), botella de HDPE con desecante	40°C 75% RH	10	ND ^a	ND ^a	ND ^a	<0,05
		40	ND ^a	ND ^a	ND ^a	<0,05
	25°C 60% RH	10	ND ^a	NA	NA	<0,05
		40	ND ^a	NA	NA	<0,05
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos), recipiente abierto	40°C 75% RH	10	ND ^a	NA	0,24 (5,89)	NA
		40	ND ^a	NA	0,26 (2,77)	NA
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos), recipiente abierto	40°C 75% RH	10	ND ^a	NA	0,24 (5,89)	NA
		40	ND ^a	NA	0,33 (15,23)	NA

Tabla 29

Formulación	Condiciones	Dosis (mg)	% de APD125 % liberado a los 60 min (%RSD)	
			Inicial n = 4	8 semanas n = 4
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	40°C 75% RH	10	103,9 (3,4)	97,0 (3,1)
		40	98,9 (2,5)	95,9 (1,4)
	25°C 60% RH	10	103,9 (3,4)	101,0 (1,7)
		40	98,9 (2,5)	100,4 (2,0)
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	40°C 75% RH	10	100,0 (0,7)	95,6 (0,9)
		40	98,3 (1,3)	94,5 (0,8)
	25°C 60% RH	10	100,0 (0,7)	99,0 (0,9)
		40	98,3 (1,3)	98,9 (0,8)

5

Tabla 30

Formulación	Condiciones	Dosis (mg)	Polimorfo(s) de APD125 detectado(s)	
			Inicial	8 semanas
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	40°C 75% RH	10	Forma I	Forma I
		40	Forma I	Forma I
	25°C 60% RH	10	Forma I	Forma I
		40	Forma I	Forma I
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	40°C 75% RH	10	Forma I	Forma I
		40	Forma I	Forma I
	25°C 60% RH	10	Forma I	Forma I
		40	Forma I	Forma I

Tabla 31

Formulación	Condiciones	Dosis (mg)	% de contenido de agua (%RSD)	
			Inicial n = 3	8 semanas n = 3
APD125 Forma I:PVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	25°C 60% RH	10	6,7 (4,5)	4,8 (0,9)
		40	5,7 (3,7)	4,5 (1,1)
	40°C 75% RH	10	6,7 (4,5)	6,5 (0,0) ^a
		40	5,7 (3,7)	5,7 (5,9) ^a
APD125 Forma I:coPVP (1:8) 2% p/p de metilcelulosa, compresión directa (revestidos)	25°C 60% RH	10	4,7 (5,2)	4,1 (19,2)
		40	4,3 (0,8)	3,9 (0,7) ^a
	40°C 75% RH	10	4,7 (5,2)	4,9 (1,7) ^a
		40	4,3 (0,8)	4,5 (0,8) ^a

^an = 2

Ejemplo 7.6: Prueba de estabilidad de nueve meses

5 Comprimidos de APD125 prototípicos basados en PVP y coPVP de 10 mg y 40 mg se sometieron a una prueba de estabilidad envasados en botellas de HDPE de 60cc con y sin desecante. Véase la Tabla 32.

Tabla 32

Partidas probadas y envasado			
Partida	Formulación	Concentración	Envasado
1	APD125/PVP	10 mg	botellas de HDPE con desecante
2		40 mg	
3	APD125/coPVP	10 mg	
4		40 mg	
5	APD125/PVP	10 mg	botellas de HDPE sin desecante
6		40 mg	
7	APD125/coPVP	10 mg	
8		40 mg	
9	Placebo/PVP	(10 mg)	botellas de HDPE con desecante
10		(10 mg)	botellas de HDPE sin desecante
11		(40 mg)	botellas de HDPE con desecante
12		(40 mg)	botellas de HDPE sin desecante

10 Las muestras para estabilidad se almacenaron a 25°C/60% de humedad relativa, 30°C/65% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa para examinar el efecto del calor y la humedad. Los estudios se efectúan según las directrices de ICH Q1A(R) (prueba de estabilidad de nuevas sustancias y productos farmacológicos).

15 Después de una duración del almacenamiento de 6 meses, las pruebas de estabilidad con comprimidos en botellas sin desecante se detuvieron y solo se midieron las pruebas de estabilidad con comprimidos en botellas con desecante después de una duración del almacenamiento de 9 meses.

20 Después de una duración del almacenamiento de 9 meses a 25°C/60% de humedad relativa en botellas con desecante, los comprimidos muestran un incremento del contenido de agua en comparación con los valores iniciales (PVP máx. + 2,4%, coPVP máx. + 4%, comprimidos de placebo máx. + 1,6%). Los comprimidos se probaron de nuevo después de 10,5 meses y se encontró que el contenido de agua era menor de lo que había sido a los 9 meses. El contenido de agua a los 10,5 meses en comparación con los valores iniciales era: PVP máx. + 0,5%; coPVP máx. + 0,5%; comprimidos de placebo máx. + 0,1%). La diferencia en el contenido de agua a los 9 meses y los 10,5 meses se debe probablemente a los protocolos de prueba usados. A los 9 meses los comprimidos se trituraron un día pero el contenido de agua no se midió hasta el día siguiente. Se cree que durante este retraso los

25

comprimidos triturados captaban humedad del aire. Sin embargo, a los 10,5 meses, los comprimidos se trituraron y se probaron con respecto al contenido de agua el mismo día.

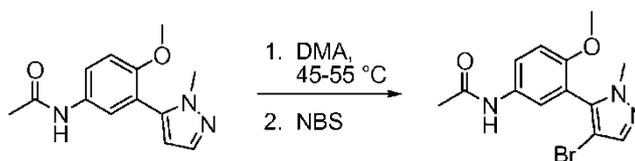
5 Después de una duración del almacenamiento de 9 meses a 25°C/60% de humedad relativa en botellas con desecante, se observó una disminución en la resistencia a la trituración de los comprimidos en comparación con los valores iniciales. La disminución de los comprimidos de 10 mg era superior que la de los comprimidos de 40 mg (10 mg máx. = -24 N; 40 mg máx. = - 8 N). No se observaron diferencias significativas entre los comprimidos de principio activo y de placebo ni entre la formulación de PVP y la de coPVP.

10 Después de una duración del almacenamiento de 9 meses a 25°C/60% de humedad relativa en botellas con desecante, no se puede observar una disminución significativa en la velocidad de disolución.

15 Después de una duración del almacenamiento de 9 meses a 25°C/60% de humedad relativa en botellas con desecante, los resultados del ensayo para APD125 estaban en el mismo intervalo que a las condiciones iniciales. No se pueden observar tendencias significativas de los resultados del ensayo y todos los resultados están dentro de la especificación.

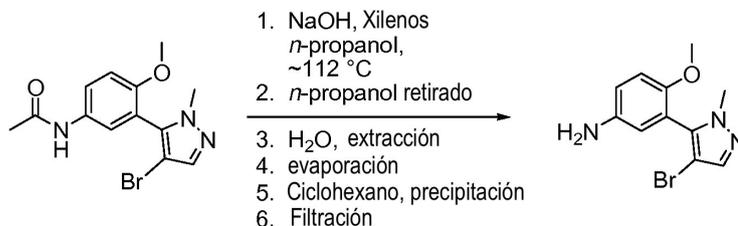
20 Después de una duración del almacenamiento de 9 meses a 25°C/60% de humedad relativa en botellas con desecante, se detectaban cantidades pequeñas de DFA pero todos los resultados estaban por debajo del límite de cuantificación de 75 ppm. Para otras impurezas, no se observó incremento y todos los resultados eran $\leq 0,05\%$.

Ejemplo 8: Preparación del producto intermedio *N*-[4-metoxi-3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)fenil]-acetamida.



25 Se cargó en porciones *N*-bromosuccinimida (NBS, 19,0 kg) a una solución de *N*-[4-metoxi-3-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)fenil]-acetamida (25,0 kg) en *N,N*-dimetilacetamida (DMA, 140,5 kg) en un reactor con camisa revestido de vidrio de 400 l con agitación superior bajo nitrógeno a una temperatura interna de 45 a 55°C, a una velocidad tal para mantener la temperatura interna a menos de 55°C. La mezcla de reacción seguía siendo una solución a esta dilución de DMA y la temperatura interna de 50,9°C. Una "comprobación durante el procedimiento" de la mezcla de reacción para determinar la finalización de la reacción después de al menos 1 h de agitación a 50°C mostraba que la mezcla de reacción estaba sustancialmente libre de la materia prima. Durante el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta una temperatura interna de 34°C, se añadía agua (150 kg) de un modo controlado al reactor para mantener una temperatura interna entre 40-55°C. Se observó una ligera exoterma durante la desactivación de la reacción. A continuación, la suspensión de producto se enfrió hasta de -5 a 5°C y se filtró a través de un filtro/secador resistente a la corrosión. La torta húmeda se resuspendió, se lavó con agua (2 × 25 kg) y se secó bajo vacío doméstico completo (~30 en Hg) con una temperatura de la camisa de 65°C, produciendo *N*-[3-(4 bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-acetamida (31,6 kg, 100% de pureza mediante HPLC, 96,1% de rendimiento).

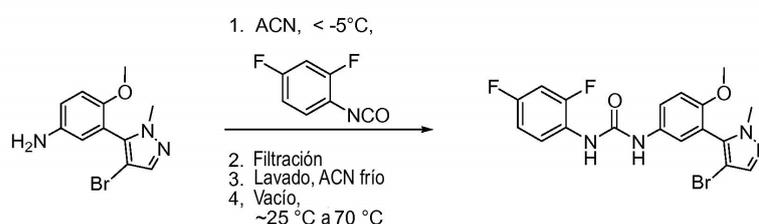
Ejemplo 9: Preparación del producto intermedio 3-(4-bromo-2-metil-2*H*-metil-3-il)-4-metoxi-fenilamina.



40 Se cargaron *N*-[3-(4 Bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-acetamida (15,6 kg), xilenos (67,1 kg), *n*-propanol (12,5 kg) y bolitas de hidróxido sódico (4,1 kg) a un reactor con camisa de Hastelloy de 400 l con agitación elevada y atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó y se mantuvo a reflujo durante al menos cuatro horas con una temperatura interna máxima de 107°C, punto en el que el análisis por HPLC de la mezcla de reacción indicaba una desacetilación sustancialmente completa de la materia prima en producto. A continuación, el condensador del reactor se conmutó de la configuración de reflujo a la destilación para retirar la mayoría del disolvente *n*-propanol. Esto se efectuó comprobando el perfil de temperatura del contenido del reactor y comprobando cuándo se

estabilizaba la temperatura (126-127°C de T_{interna} con hasta 145°C de T_{camisa}), indicando una retirada casi completa del *n*-propanol. La mezcla de productos se enfrió hasta 80°C y se añadió agua (15,6 l) para extraer el material inorgánico del producto disuelto en xilenos. La extracción acuosa se repitió al añadir agua (11,7 kg) a 70-80°C y realizar una segunda extracción para retirar materias orgánicas residuales de la solución del producto. Al enfriar hasta 65°C, se aplicó vacío para efectuar la destilación de alrededor de 40% de la carga de xilenos inicial, punto en el cual se observaba precipitación. La suspensión de reacción se enfrió adicionalmente hasta 40°C. Se cargó ciclohexano (10,5 l) en porciones para controlar la precipitación a una temperatura interna de 36,6 a 41,1°C. Al terminar la adición del antisolvente ciclohexano, la mezcla de reacción se enfrió hasta -11,9°C (maximización del rendimiento). El producto sólido se filtró usando un filtro/secador, se lavó con ciclohexano (2 × 12,2 kg) y se secó bajo vacío doméstico completo (~30 en Hg) y con temperatura interna creciente hasta 40°C, aislando 3-(4-bromo-2-metil-2*H*-metil-3-il)-4-metoxi-fenilamina (12,29 kg, 100% de pureza mediante HPLC, y 92% de rendimiento).

Ejemplo 10: Preparación de la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, Método directo, (Compuesto I).

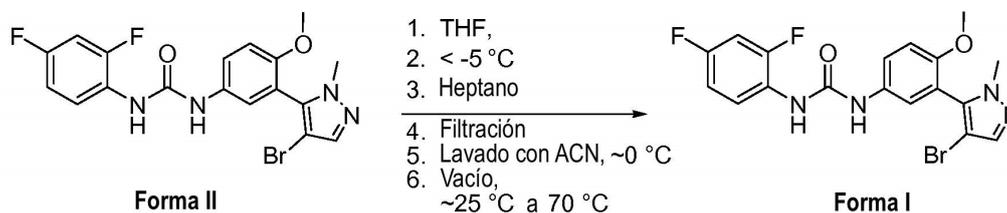


Se cargó controladamente isocianato de 2,4-difluorofenilo (9,68 kg) a una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2*H*-metil-3-il)-4-metoxi-fenilamina (16,7 kg) en acetonitrilo (78,6 kg) en un reactor con camisa de vidrio de 200 l con agitación elevada y atmósfera de nitrógeno a una temperatura interna de < -10°C a través de un filtro tubular de 1 micra a una velocidad sustancialmente suficientemente lenta para prevenir la coprecipitación de la materia prima en el producto. Después de una agitación continuada a < -10°C durante alrededor de 1 hora después de la finalización de la adición de isocianato de 2,4-difluorofenilo, la conversión de la materia prima en producto era sustancialmente completa. La suspensión del producto se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (26,3 kg) a < -5°C produciendo el solvato de acetonitrilo del producto. Se aplicó vacío doméstico completo (~30 en Hg) al filtro/secador de la salida inferior mientras se hacía fluir nitrógeno a su través desde la parte superior, mejorando la retirada de disolventes volátiles sin aplicación de calor. Las muestras se retiraron del material en masa y la LOD se determinó usando un instrumento analizador de humedad IR-200 (Denver Instrument Company). El transcurso del tiempo se muestra posteriormente:

Muestra N°	LOD %	Tiempo (h)
1	38,48	0
2	29,63	7
3	20,96	13,5
4	7,28	19,5

El secado de la "torta húmeda" se mantuvo a temperatura ambiente bajo vacío doméstico completo (~30 en Hg) durante aproximadamente 19,5 h, momento en el cual la LOD era 7,28%. En este punto, la temperatura se elevó hasta 70°C bajo vacío doméstico completo (~30 en Hg) durante 11 h para proporcionar 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (24,2 kg, 99,94% de pureza por HPLC, forma I determinada mediante PXRD, y 92,9% de rendimiento).

Ejemplo 11: Conversión de la Forma II de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en la Forma I de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.



- 5 Se disolvió 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (24,2 kg) en tetrahidrofurano (85,6 kg) en un reactor con camisa de Hastelloy de 200 l con agitación elevada y atmósfera de nitrógeno en o cerca de reflujo (62,4°C). Los sólidos que habían precipitado sobre la pared se lavaron con THF (8,6 kg). La solución de THF se transfirió a través de un filtro tubular a un reactor de vidrio forrado de 400 l. A una temperatura interna reducida de la solución de THF de -5°C, se añadió heptano (128,5 kg) al reactor a una
- 10 velocidad controlada tal que la temperatura interna no superara -5°C. Después de haberse agitado a -5°C durante 17 min, la suspensión resultante se filtró a través de un filtro/secador de Hastelloy y el producto sólido se lavó con acetonitrilo preenfriado (18,9 kg) a -11°C (sin el lavado de acetonitrilo, el nivel de heptano en el producto secado sería aproximadamente 10.000 ppm, lo que superaría la directriz del ICH de <math>< 5000</math> ppm). Se aplicó vacío doméstico completo (~ 30 en Hg) al filtro/secador de la salida inferior mientras fluye nitrógeno a su través desde la parte
- 15 superior mejorando la retirada de disolventes volátiles sin aplicación de calor. El contenido de disolventes volátiles de la torta húmeda era 4,85% antes de la aplicación de calor. Al secar a 70°C bajo vacío doméstico completo (~ 30 en Hg), se aisló 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (21,9 kg, Forma I determinada mediante PXRD, y 90,5% de rendimiento).

20 Ejemplo 12: Difracción de rayos X del polvo de la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I).

Los datos de difracción de rayos X del polvo (PXRD) se recogieron en un difractómetro de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente de Cu graduada a 45 kV y 40 mA, un filtro de Ni para retirar radiación $K\beta$ de Cu y un detector X'Celerator. El instrumento fue calibrado por el vendedor usando un patrón de polvo de silicio NIST n° 640c. Se encontró que la calibración era correcta cuando se probaba con un patrón de difracción de ángulo bajo

25 NIST n° 675. La muestra se preparó para el barrido de PXRD al colocar varios miligramos de compuesto sobre un soporte para muestras y alisar tan plano como fuera posible al presionar papel de pesada sobre la muestra con un objeto plano. La muestra se analizó usando un portaobjetos giratorio para muestras. Los barridos cubrían el intervalo de 5 a $40^{\circ} 2\theta$. Se usó un modo de barrido continuo con un tamaño de la etapa de $0,0170^{\circ} 2\theta$. Los datos de difracción se observaron y se analizaron con el software X'Pert Data Viewer, versión 1.0a y el software X'Pert HighScore, versión 1.0b.

30

El patrón de PXRD para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 21.

35

Tabla 33
Picos observados para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) que varían de 5° 2θ a 30° 2θ

Pos.[° 2θ]	Rel.Int.[%]	Pos.[° 2θ]	Rel.Int.[%]	Pos.[° 2θ]	Rel.Int. [%]
5,6 *	100,0	15,7	5,5	24,3	2,3
7,4 *	23,4	16,1	2,2	24,5	2,9
7,7	9,5	16,5	1,5	25,0*	17,4
9,2	0,1	17,9	1,9	25,6	4,2
9,7	0,3	18,5	5,1	26,0	4,8
11,2 *	25,7	19,3	3,2	26,3	5,8
11,6	7,6	20,3	3,5	26,8	9,5
12,8	4,9	20,4	4,4	26,9	8,3
12,8	4,9	21,1 *	49,3	27,4	4,0
14,0	2,8	22,0	2,0	28,0	8,1
14,5	1,4	22,5	1,9	28,1	7,9
15,2	4,3	23,1	1,7	28,8	4,8
15,5	3,5	23,9	1,3	29,1	3,9

5

*Picos de aproximadamente 17% o más de intensidad relativa.

El patrón de PXRD para un solvato de tetrahidrofurano de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 29.

10 El patrón de PXRD para un solvato de heptano de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 30.

Ejemplo 13: Calorimetría diferencial de barrido para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I).

15 La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un TA instruments, Inc. DSC Q2000 a 10°C/min. El instrumento fue calibrado a esta velocidad por el vendedor con respecto a la temperatura y la energía usando el punto de fusión y la entalpía de fusión de un patrón de indio. Las muestras se prepararon al tarar una tapa del plato de muestra junto con una parte inferior del plato de muestra en una balanza Mettler Toldeo MX5. La muestra se puso en el fondo del plato de muestra tarado. La tapa del plato de muestra se ajustaba cómodamente en la parte inferior del plato de muestra. La muestra y el plato se volvieron a pesar para obtener el peso de la muestra. Los episodios térmicos (por ejemplo, temperatura inicial, entalpía de fusión) se calcular usando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, Compilación 4.1.0.16.

El termograma de DSC para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 22.

25 Ejemplo 14: Espectroscopía FT-Raman para la Forma I de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I).

30 El espectro Raman para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se registró usando el espectrómetro de FT-Raman ThermoFisher NXR6700 (EQ1874), el espectrómetro de FT-Raman NXR6700 (ThermoFisher Scientific, N° de Serie AHR0700837), el módulo de FT-Raman NXR (ThermoFisher Scientific AEU0700442) y usando el FT-Raman Micro-Stage Accessory (ThermoFisher Scientific AIS0800151). El instrumento comprende un láser de NdYAg que funciona a una longitud de onda de 1064 nm, un interferómetro con un divisor del haz de fluoruro cálcico y un detector de InGaAs. No se requería espectro de fondo y los espectros de Raman se registraron al poner alrededor de 1 mg de cada muestra directamente en la cubeta de polvo en el portaobjetos de muestra.

35 A fin de recoger los espectros, se adquirieron 1024 fenómenos transitorios de un interferograma que contenía 8192 puntos con una resolución de 4 cm⁻¹. El espectro se registró de 100 cm⁻¹ a 3700 cm⁻¹. El interferograma se apodizó con una función de Happ-Genzel y los datos se rellenaron con ceros una vez antes de la aplicación de un espectro del polvo para la corrección de fase.

Recogida y procesamiento de la información

5 Número de barridos de muestra: 2048; Duración de la recogida: 4240,4 s; Resolución: 4.000; Niveles de relleno con ceros: 1; Número de puntos de barrido: 16672; Número de puntos de FFT: 32768; Frecuencia láser: $15798,3 \text{ cm}^{-1}$; Posición del pico del interferograma: 8192; Apodización: Happ-Genzel; Corrección de fase: Espectro energético; Número de barridos de fondo: 0; y Ganancia de fondo: 0,0.

Descripción de datos: Número de puntos: 3737, eje X: desplazamiento Raman (cm^{-1}), eje Y: intensidad Raman, Primer valor de X: 99,2486, Último valor de X: 3701,6821, Frecuencia láser Raman: 9393,6416, Espaciamento de datos: 0,964249.

10 Descripción del espectrómetro: Espectrómetro: Nicolet 6700, Fuente: Apagada, Detector: InGaAs, ID Accesorio inteligente: Desconocida, Divisor del haz: CaF2, Espaciamento de las muestras: 1.0000, Bits digitalizadores: 24, Velocidad del espejo: 0,3165, Apertura: 59,00, Ganancia de muestra: 64,0, Filtro de paso alto: 200.0000, Filtro de paso bajo: 11000.0000.

15 Procesamiento de datos: Formato final: Espectro desplazado, Resolución: 4.000 de 99,2486 a 3701,6821, Energía láser en la muestra: 0,699W.

El espectro FT-Raman para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 23.

20 Ejemplo 15: Análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma I de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I).

25 El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó en el TA Instruments, Inc. TGA Q500. El instrumento es calibrado por el vendedor a $10^\circ\text{C}/\text{min}$. con respecto a la temperatura usando el punto de Curie de un patrón ferromagnético. El resto se calibra con un peso estándar. Los barridos de muestra se realizan a $10^\circ\text{C}/\text{min}$. La muestra se puso en un plato de muestra abierto, previamente tarado en la balanza de TGA. Los episodios térmicos tales como la pérdida de peso se calculan usando el software Universal Analysis 2000, versión 4,1D, Compilación 4.1.0.16.

El termograma de TGA para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 24.

30 Ejemplo 16: Estructura de rayos X monocristalina de solvato de hemiacetonitrilo de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

La determinación de la estructura cristalina se llevó a cabo bajo condiciones no GMP en Purdue Crystallography Laboratory, West Lafayette, Indiana.

1. Recogida de datos

35 Una aguja incolora de $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_2$, $0,5(\text{CH}_3\text{CN})$ que tenía dimensiones aproximadas de $0,47 \times 0,13 \times 0,11 \text{ mm}$ se montó sobre una fibra de vidrio en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron utilizando radiación K_α de Mo ($A = 0,71073\text{Å}$) en un Nonius KappaCCD equipado con un monocromador de rayo incidente de cristal de grafito.

40 Las constantes de las celdillas para la recogida de datos se obtuvieron de refinado minimocuadrático, usando los ángulos de fijación de 17249 reflexiones en el intervalo $3 < \theta < 25^\circ$. La mosaicidad refinada procedente de DENZO/SCALEPACK (Otwinowski y cols., *Methods Enzymology* 1997, 276, 307) era $0,51^\circ$, indicando una calidad cristalina moderada. El grupo espacial se determinó mediante el programa XPREP (Bruker, XPREP en SHELXTL versión 6.12, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, EE. UU. de A., (2002)). No había ausencias sistemáticas; se determinó que el grupo espacial era P-1 ($n^\circ 2$).

45 Los datos se recogieron a una temperatura de 150°K . Los datos se recogieron hasta un 2θ máximo de $51,2^\circ$.

2. Reducción de datos

50 Se recogieron un total de 17249 reflexiones, de las cuales 6818 eran únicas. Los marcos se integraron con DENZO-SMN (Otwinowski y cols., *Methods Enzymology* 1997, 276, 307).

Se aplicaron a los datos correcciones de Lorentz y de polarización. El coeficiente de absorción lineal es 21,3 /cm para radiación $K\alpha$ de Mo. Se aplicó una corrección de absorción empírica usando SCALEPACK (Otwinowski y cols., *Methods Enzymology* 1997, 276, 307).

- 5 Los coeficientes de transmisión variaban de 0,688 a 0,791. Las intensidades de reflexiones equivalentes se promediaron. El factor de coincidencia para el promedio era 6,1% basándose en la intensidad.

3. Resolución estructural y refinado

- 10 La estructura se resolvió mediante métodos directos usando SIR2004 (Burla y cols., *J. Appl. Cryst.*, 2005, 38, 381). Los átomos restantes se situaron en síntesis de Fourier diferenciales satisfactorias. Los átomos de hidrógeno se incluyeron en el refinado pero se restringieron para montar sobre el átomo al que están unidos. La estructura se refinó en mínimos cuadrados de la matriz completa al minimizar la función.

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

- 15 El peso w se define como:

$$1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0600P)^2 + 7,0096P] \text{ donde } P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$$

- 20 Los factores de dispersión se tomaron de las "Tablas Internacionales para Cristalografía" (International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers, Utrecht, Países Bajos, (1992), Tablas 4.2.6.8 y 6.1.1.4.). De las 6818 reflexiones que se usaban en los refinados, solo 5185 reflexiones con $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ se usaban para calcular R_I . El ciclo final de refinado incluía 575 parámetros variables y convergía (el mayor cambio de parámetro era < 0,01 veces su desviación estándar estimada) con factores de coincidencia no ponderados y ponderados de:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0.079$$

$$R_w = \sqrt{(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2) / \sum w(F_o^2)^2} = 0.161$$

- 30 La desviación estándar de una observación de peso unitario era 1,11. El pico más alto en la Fourier diferencial final tenía una altura de 0,62 e/A³. El pico negativo mínimo tenía una altura de -1,07 e/A³.

- 35 Refinement was performed on a LINUX PC using SHELX-97 (Sheldrick, SHELXL97, A Program for Crystal Structure Refinement, Univ. de Göttingen, Alemania, (1997)).

El dibujo cristalográfico de la Figura 25 se realizó usando Mercury v. 1.4.2 (compilación 2).

Ejemplo 17: Difracción de rayos X del polvo de la Forma II de 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I).

- 40 Los datos de difracción de rayos X del polvo (PXRD) se recogieron en un difractómetro de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente de Cu graduada a 45 kV y 40 mA, un filtro de Ni para retirar radiación $K\beta$ de Cu y un detector X'Celerator. El instrumento fue calibrado por el vendedor usando un patrón de polvo de silicio NIST nº 640c. Se encontró que la calibración era correcta cuando se probaba con un patrón de difracción de ángulo bajo NIST nº 675. La muestra se preparó para el barrido de PXRD al colocar varios miligramos de compuesto sobre un soporte para muestras y alisar tan plano como fuera posible al presionar papel de pesada sobre la muestra con un objeto plano. La muestra se analizó usando un portaobjetos giratorio para muestras. Los barridos cubrían el intervalo de 5 a 40° 2 θ . Se usó un modo de barrido continuo con un tamaño de la etapa de 0,0170° 2 θ . Los datos de difracción se observaron y se analizaron con el software X'Pert Data Viewer, versión 1.0a y el software X'Pert HighScore, versión 1.0b.

- 50 El patrón de PXRD para la Forma II de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto I) se muestra en la Figura 31.

55

Tabla 34
Picos observados para la Forma II de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxifenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea
(Compuesto I) que varían de 5° 2θ a 30° 2θ

Pos.[° 2θ]	Rel.Int.[%]	Pos.[° 2θ]	Rel.Int.[%]	Pos.[° 2θ]	Rel.Int. [%]
5,3	0,4	19,1	5,5	28,8	5,6
5,9	0,3	19,6	9,7	29,6	4,8
6,8	0,2	19,9*	20,0	30,0	2,1
8,2*	37,6	20,4*	16,2	31,6	0,4
9,9	10,9	22,0	4,7	33,0	0,8
10,5	4,1	22,1	5,0	33,8	3,1
11,5*	18,6	23,0	8,9	34,5	3,8
12,3*	100,0	24,6*	18,4	35,0	0,4
12,7	8,9	24,7*	14,5	36,0	1,2
14,1	5,5	25,5	2,0	36,5	2,9
15,6	8,8	26,9	4,4	37,3	0,3
17,3	6,5	28,4	5,2	39,7	0,4
19,0	6,2	28,5	7,3		

5

*Picos de aproximadamente 14% o más de intensidad relativa.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
- a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; y
- b. un excipiente seleccionado de: polivinilpirrolidona (PVP) y copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (coPVP);
- 5 en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido o un polvo en cápsula (PIC).
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea es la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea,
- 10 en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$.
- 15 3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que comprende dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y dicho excipiente en una relación de aproximadamente 1:8 en peso.
4. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además metilcelulosa.
- 20 5. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho excipiente es PVP.
- 25 6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho excipiente es coPVP.
7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha composición farmacéutica comprende además al menos un ingrediente seleccionado de: monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico, estearato magnésico y dióxido de silicio.
- 30 8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total.
- 35 9. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende dicho excipiente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total.
10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende:
- 40 a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total,
- en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$;
- 45 b. dicho excipiente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total; y
- c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende:
- a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total,

ES 2 666 324 T3

en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , at aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$;

5 b. PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa de 4000 cps en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

10 e. celulosa microcristalina Avicel™ PH102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. crospovidona Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

h. estearato magnésico HyQual™ 5712 en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total;
y

15 i. dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™ en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende:

a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la composición total,

20 en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$;

b. coPVP Kollidon™ VA 64 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa de 4000 cps en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

25 d. monohidrato de lactosa Fast-Flo™ 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina Avicel™ PH102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. crospovidona Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

30 h. estearato magnésico HyQual™ 5712 en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total;
y

i. dióxido de silicio coloidal Cab-o-sil™ en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

13. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido.

35 14. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un polvo en cápsula (PIC).

15. Un estuche para tratar un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} en un individuo, que comprende un recipiente y una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 5 16. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o un animal mediante terapia.
17. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.
- 10 18. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño.
19. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en un método para el tratamiento de una disomnía, insomnio u una parasomnía.
- 15 20. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en un método para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador.
- 20 21. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para el uso en un método para el tratamiento de arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre, fibrilación auricular, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión o dolor.
- 25 22. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de serotonina 5-HT_{2A}.
- 30 23. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.
24. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disomnía, insomnio o una parasomnía.
- 35 25. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para incrementar el sueño de onda lenta, mejorar la consolidación del sueño, mejorar el mantenimiento del sueño, mejorar la calidad del sueño o tratar el sueño no reparador.
- 40 26. Uso de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, apoplejía, fibrilación auricular, una afección asociada con la agregación de plaquetas, formación de coágulos de sangre, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión o dolor.
27. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende:
- 45 a. 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; y
- b. un excipiente seleccionado de: polivinilpirrolidona (PVP) y copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (coPVP);
- que comprende combinar dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y dicho excipiente en un mezclador;
- 50 en donde dicha composición farmacéutica está en la forma de un comprimido o un polvo en cápsula (PIC).
28. Un método según la reivindicación 27, en donde dicho método comprende:
- a. combinar la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, PVP, metilcelulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y dióxido de silicio para producir una primera combinación,
- 55 en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ, a aproximadamente 5,6°, aproximadamente 7,4°, aproximadamente 11,2°, aproximadamente 21,1° y aproximadamente 25,0°;

b. desagregar dicha primera combinación en un molino cónico; y

c. combinar dicha primera combinación con estearato magnésico.

29. Un método según la reivindicación 27, en el que dicha composición farmacéutica comprende:

5 a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5% en peso de la composición total,

en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$;

10 b. PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

d. monohidrato de lactosa 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

e. celulosa microcristalina PH-102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;

f. Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;

15 g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

h. estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y

i. dióxido de silicio en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.

30. Un método según la reivindicación 27, en donde dicho método comprende:

20 a. combinar la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea, coPVP, metilcelulosa, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona, laurilsulfato sódico y dióxido de silicio para producir una primera combinación,

en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$;

25 b. desagregar dicha primera combinación en un molino cónico; y

c. combinar dicha primera combinación con estearato magnésico.

31. Un método según la reivindicación 27, en el que dicha composición farmacéutica comprende:

a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de la composición total,

30 en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente $5,6^\circ$, aproximadamente $7,4^\circ$, aproximadamente $11,2^\circ$, aproximadamente $21,1^\circ$ y aproximadamente $25,0^\circ$;

b. coPVP Kollidon™ VA 64 en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la composición total;

c. metilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;

35 d. monohidrato de lactosa 316 en una cantidad de aproximadamente 21,25% en peso de la composición total;

- e. celulosa microcristalina PH-102 en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la composición total;
- f. Kollidon™ CL en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la composición total;
- g. laurilsulfato sódico en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la composición total;
- h. estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso de la composición total; y
- 5 i. dióxido de silicio en una cantidad de aproximadamente 0,25% en peso de la composición total.
32. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, que comprende además la etapa de comprimir dicha composición farmacéutica en comprimidos.
- 10 33. Una forma de dosificación que comprende una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación comprende:
- de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de dicha 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea.
34. Una forma de dosificación según la reivindicación 33, que comprende:
- 15 a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y PVP Plasdone™ K-29/32 o PVP Kollidon™ 30 en una relación de aproximadamente 1:8 en peso,
- en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente 5,6°, aproximadamente 7,4°, aproximadamente 11,2°, aproximadamente 21,1° y aproximadamente 25,0°; y
- b. aproximadamente 2% en peso de la composición total de metilcelulosa de 4000 cps.
- 20 35. Una forma de dosificación según la reivindicación 33, que comprende:
- a. la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea y coPVP Kollidon™ VA 64 en una relación de aproximadamente 1:8 en peso,
- 25 en donde dicha Forma I es una forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo que comprende picos, en cuanto a 2θ , a aproximadamente 5,6°, aproximadamente 7,4°, aproximadamente 11,2°, aproximadamente 21,1° y aproximadamente 25,0°; y
- b. aproximadamente 2% en peso de la composición total de metilcelulosa de 4000 cps.
36. Una forma de dosificación según una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, que es adecuada para la administración oral.

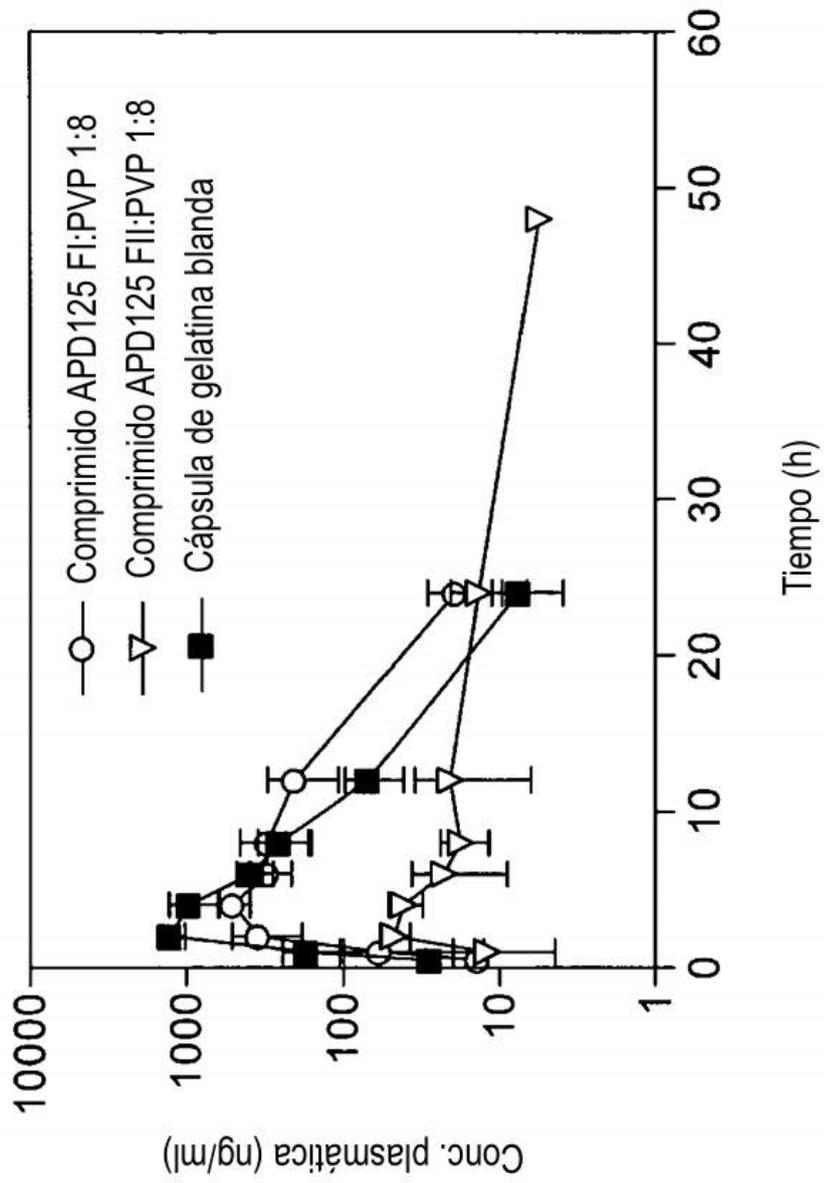


Figura 1

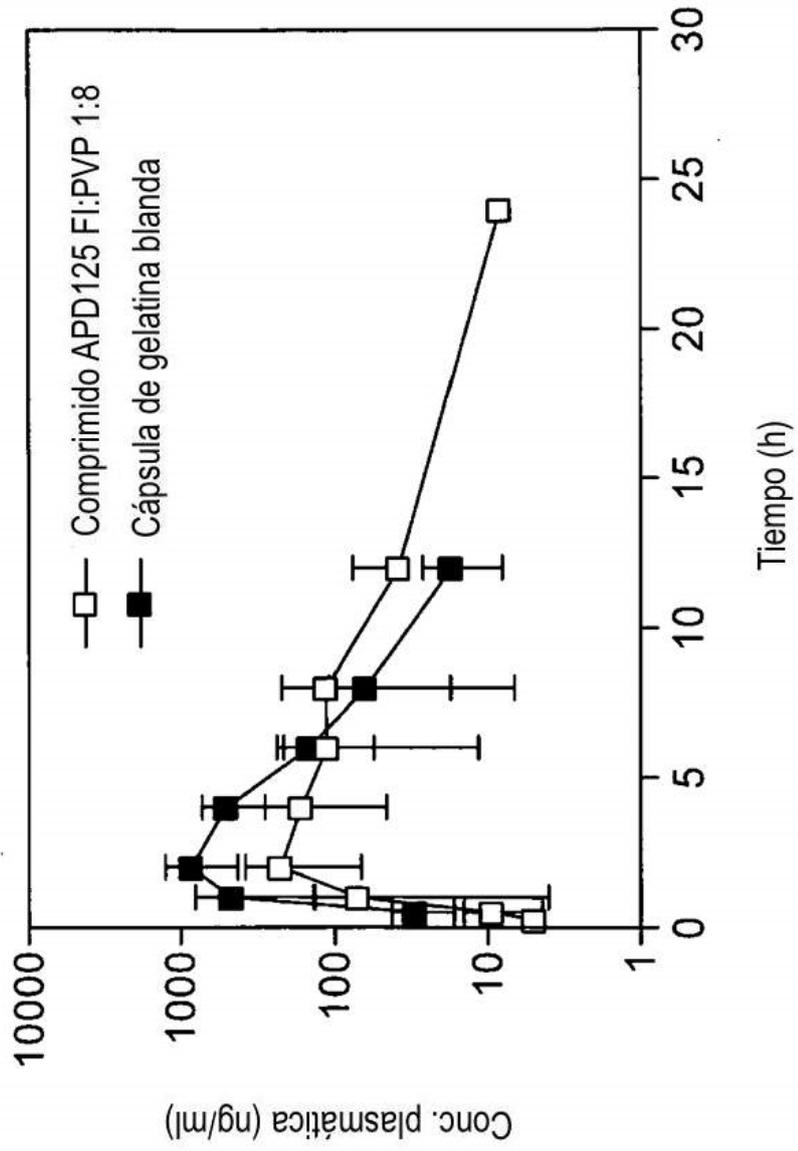


Figura 2

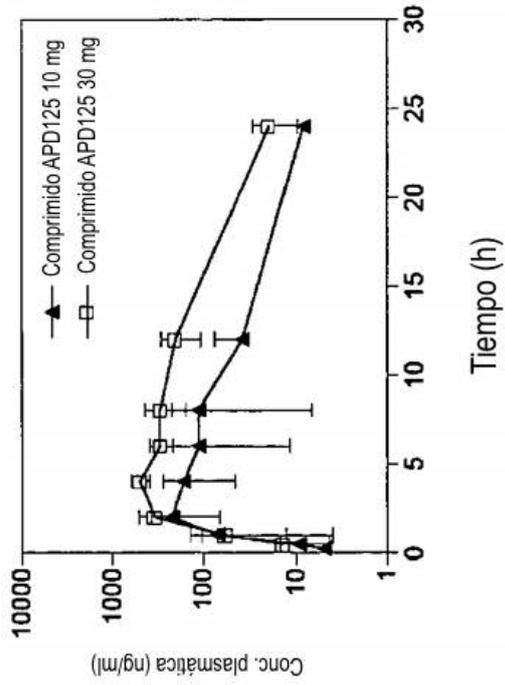
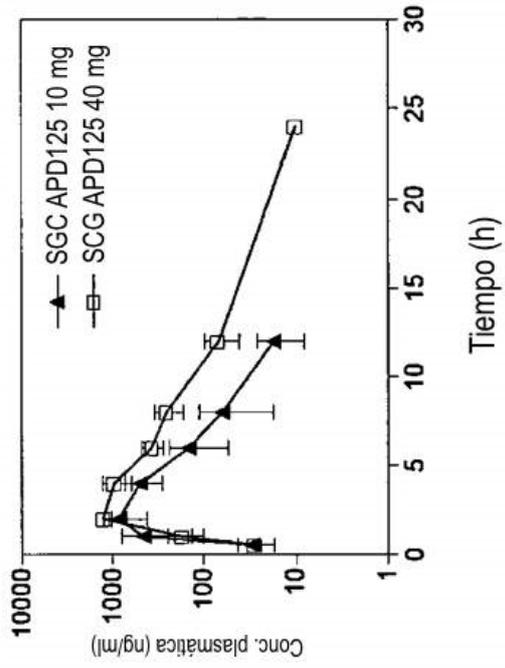


Figura 3

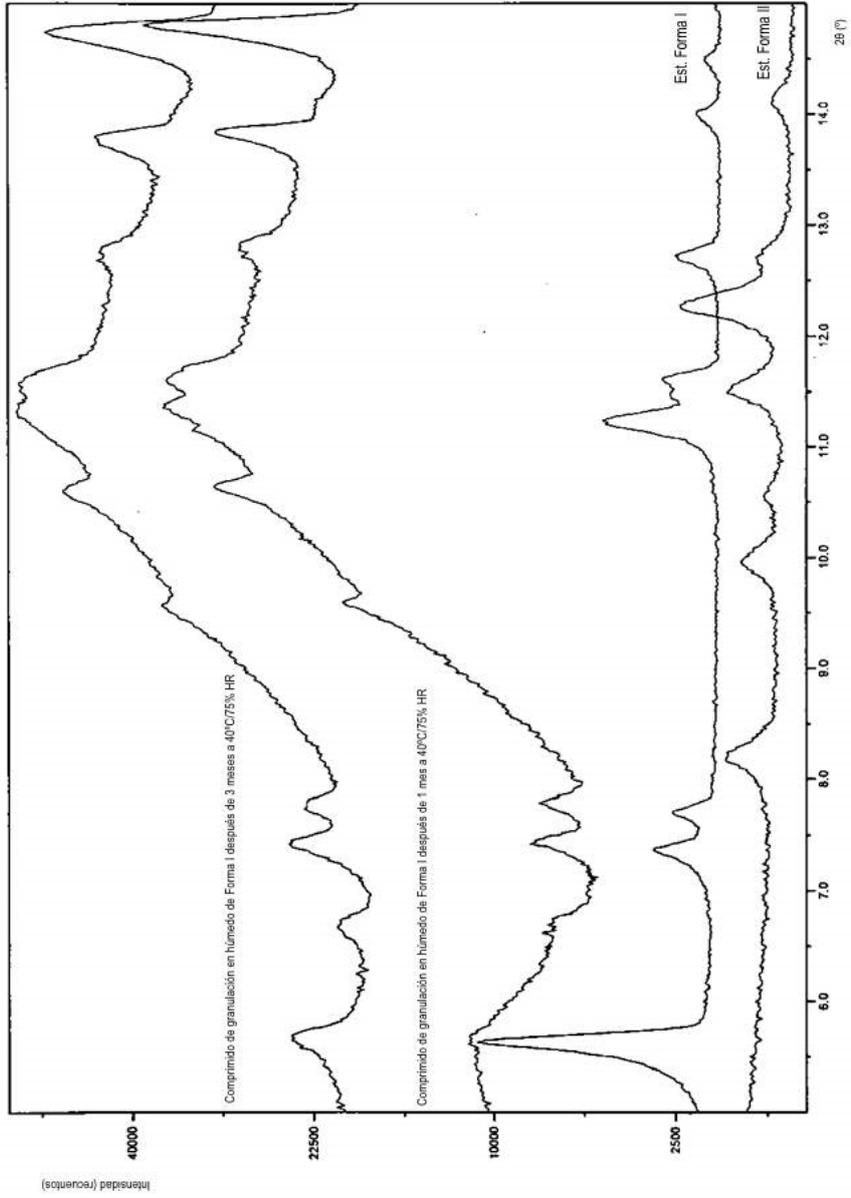


Figura 4

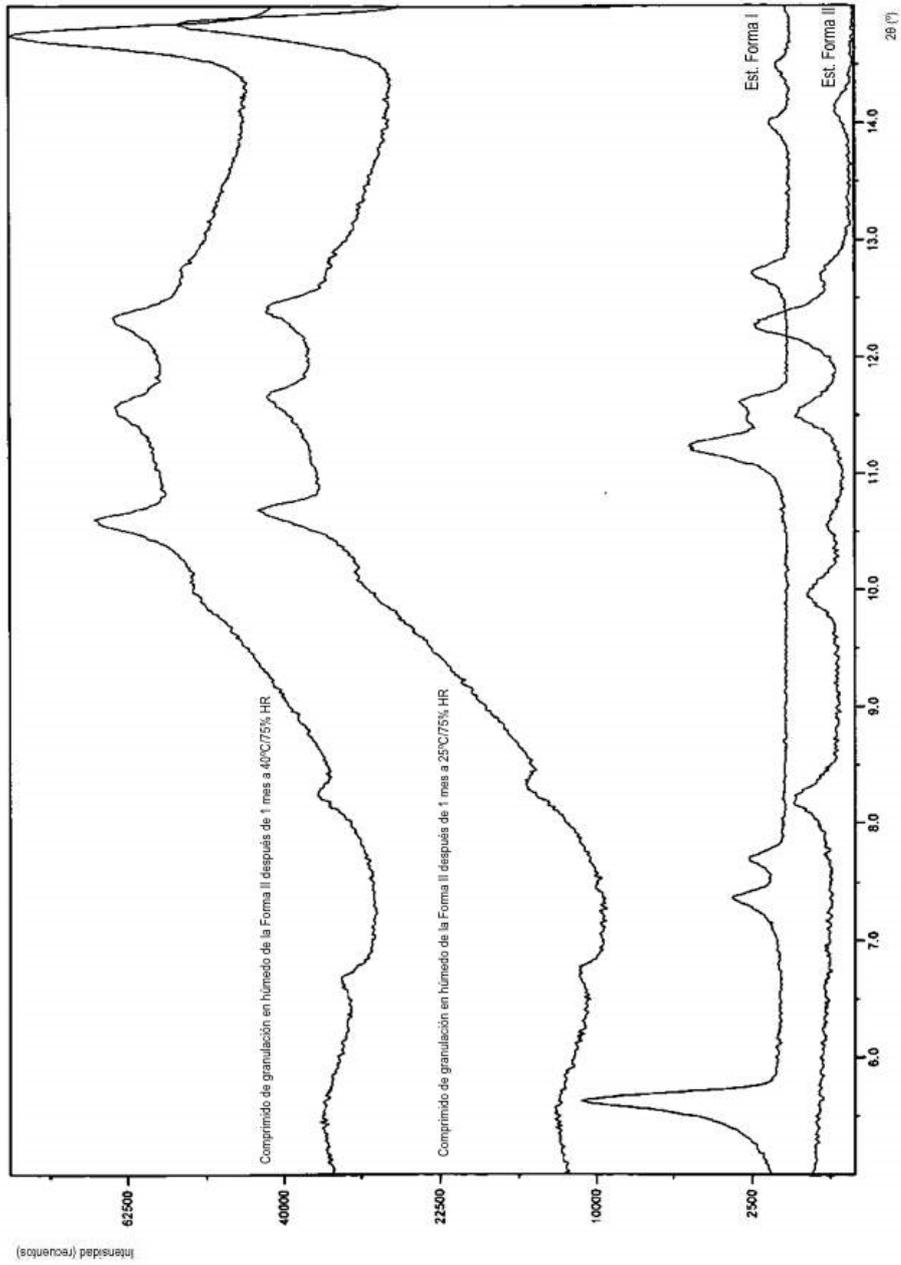


Figura 5

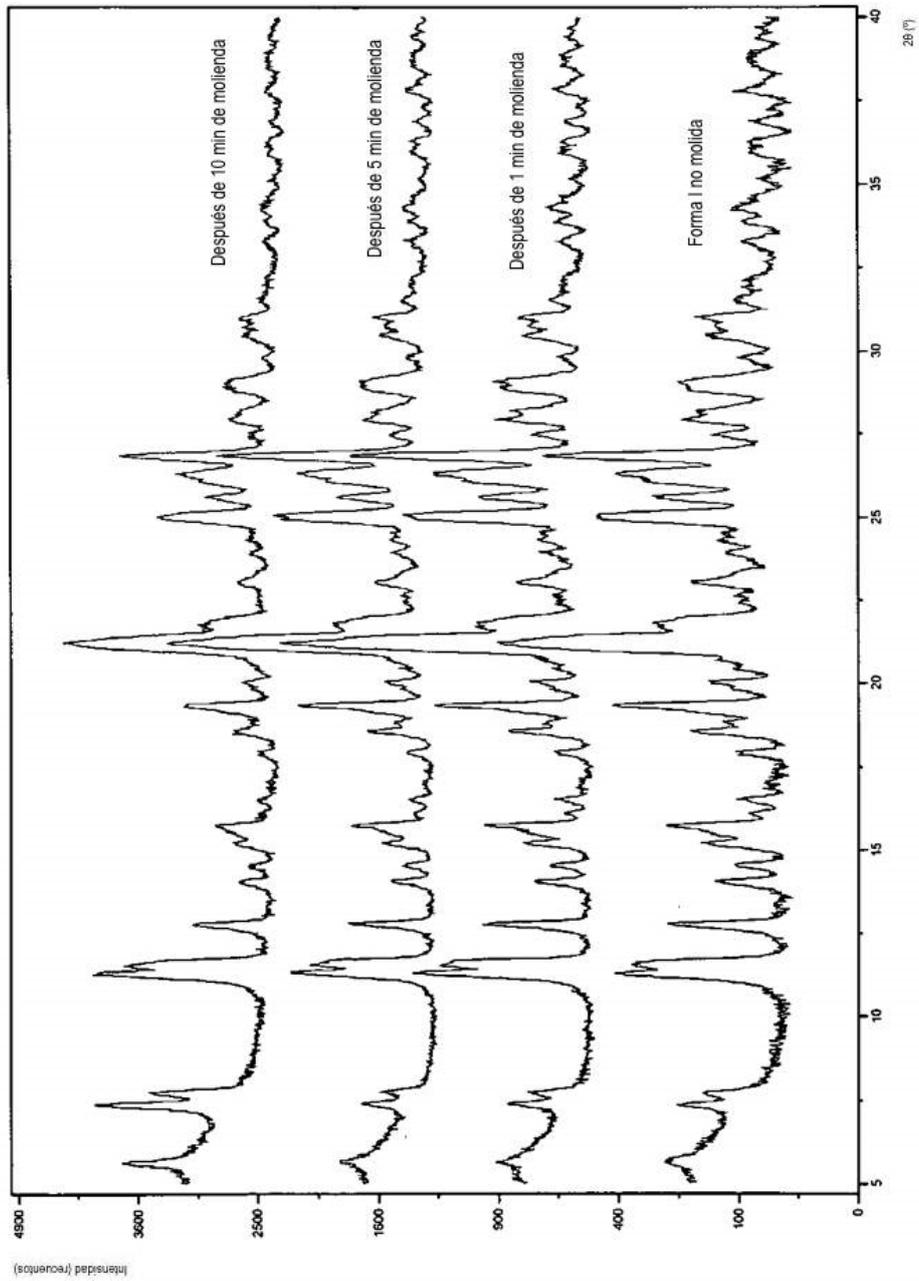


Figura 6

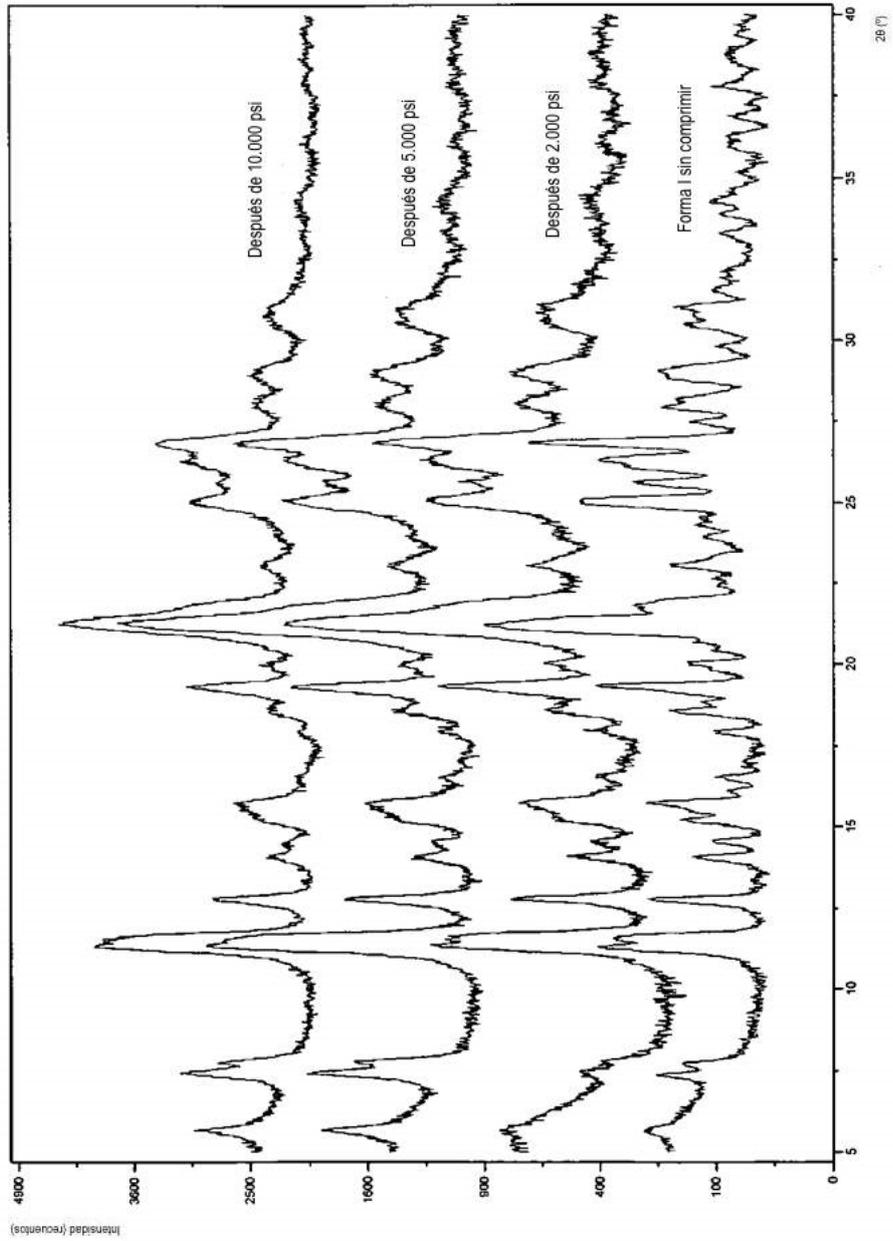


Figura 7

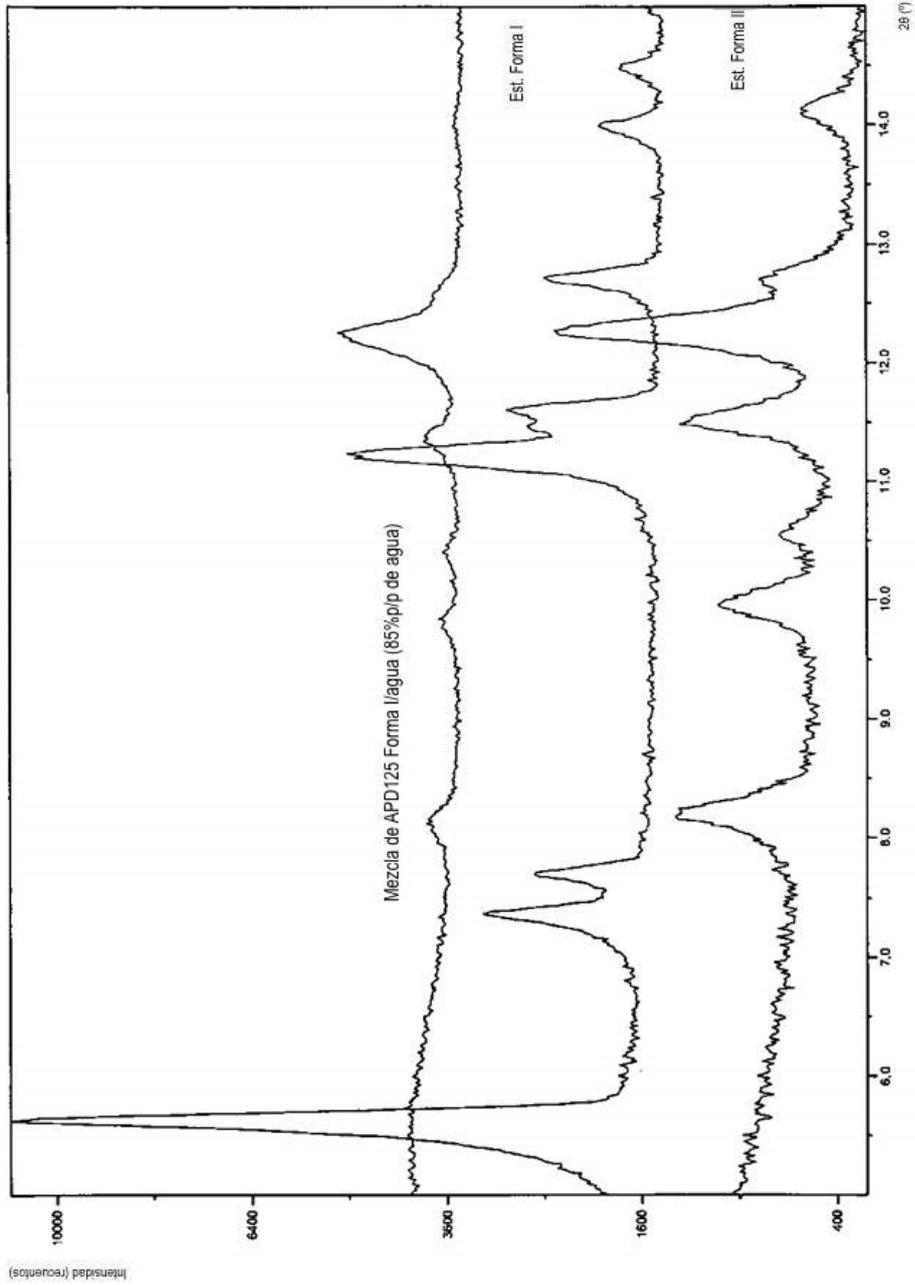


Figura 8

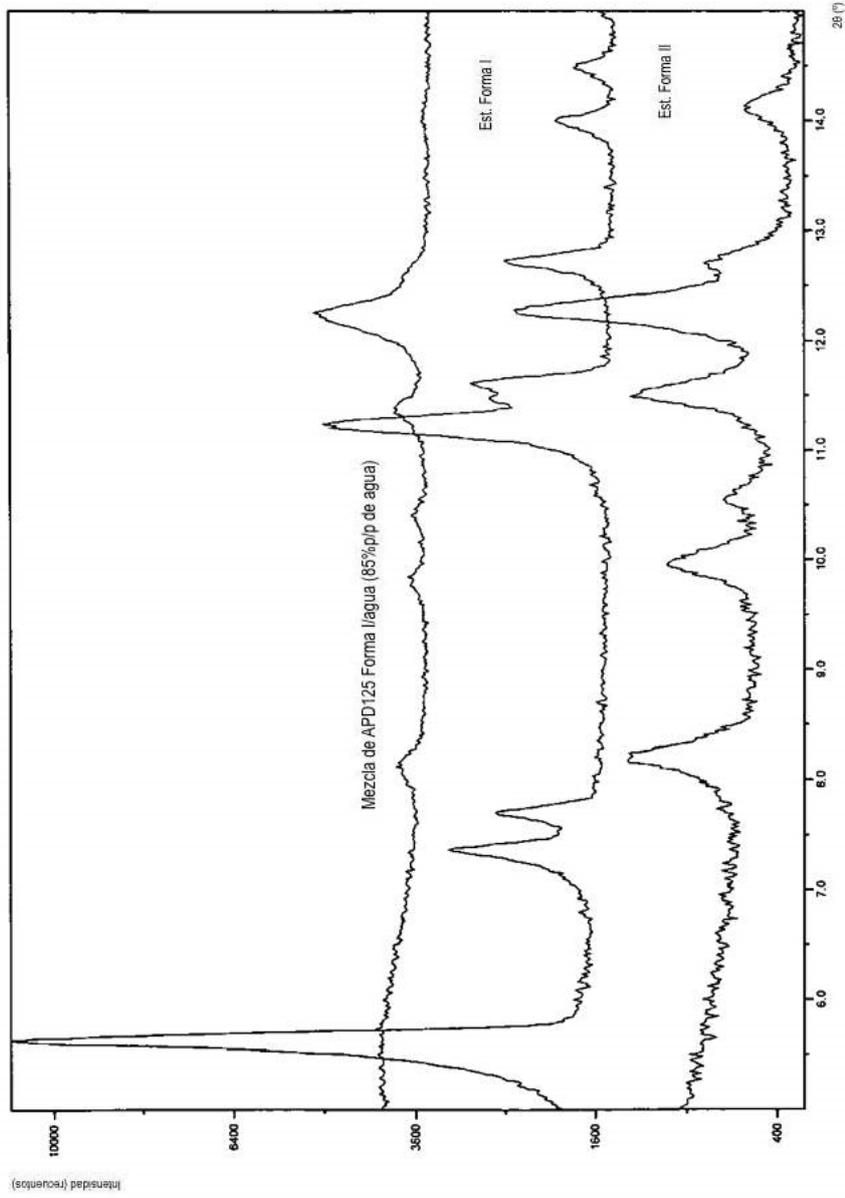


Figura 9

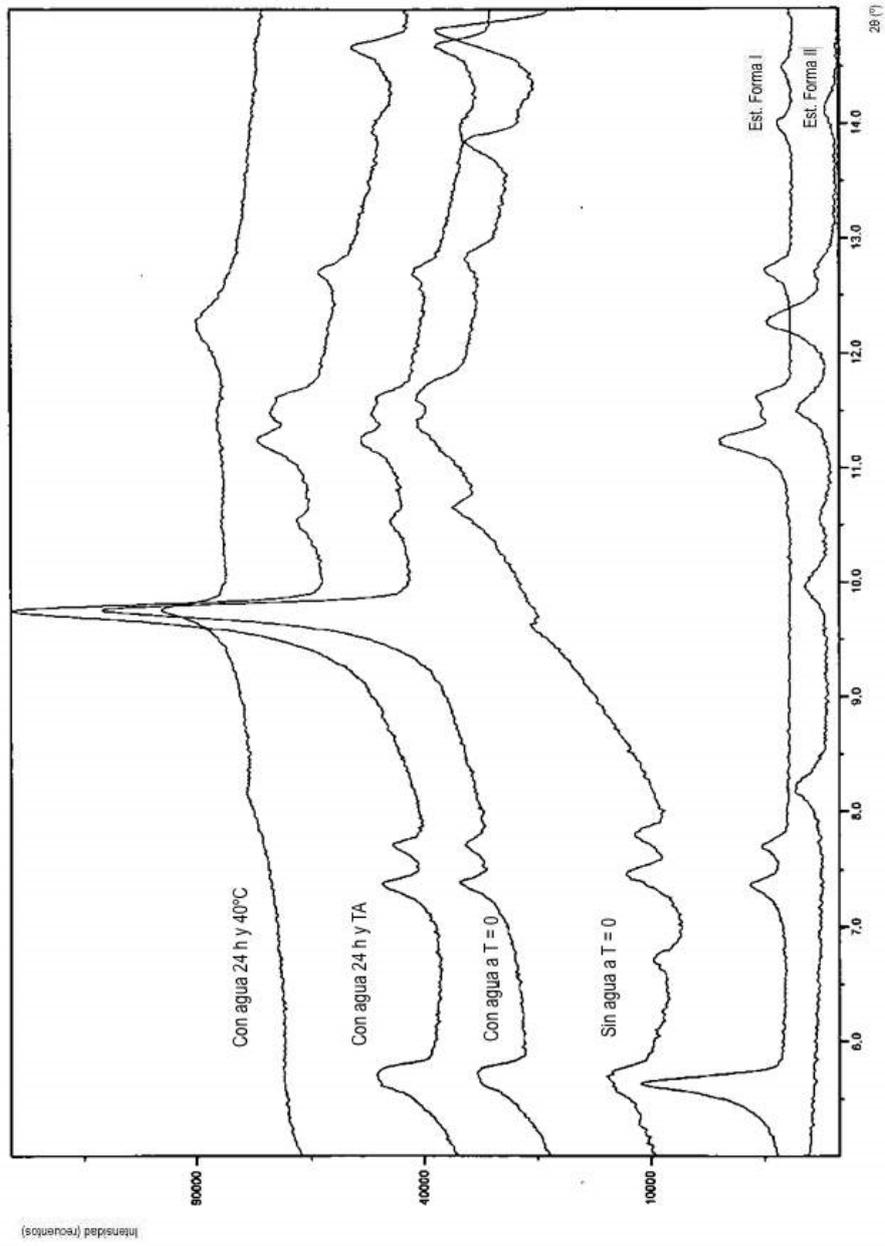


Figura 10

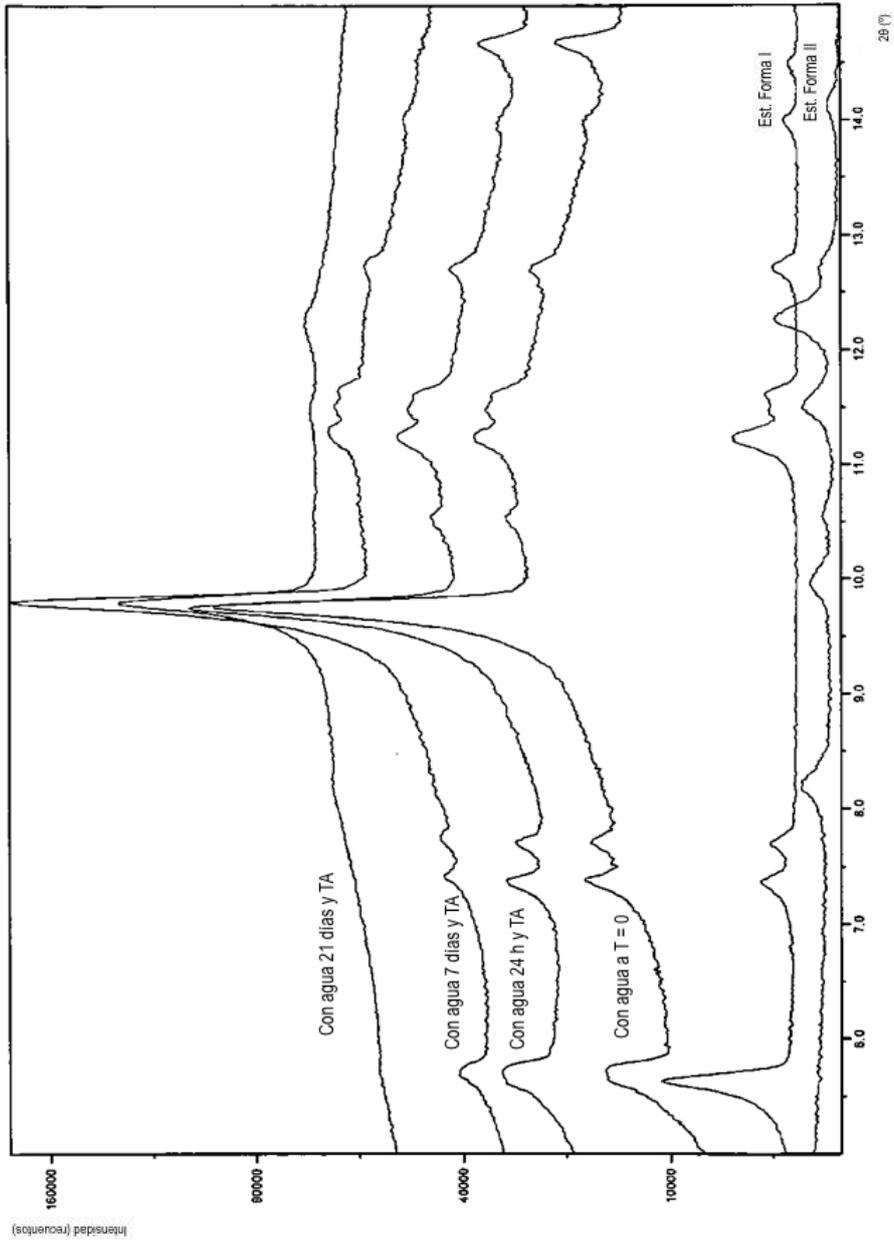


Figura 11

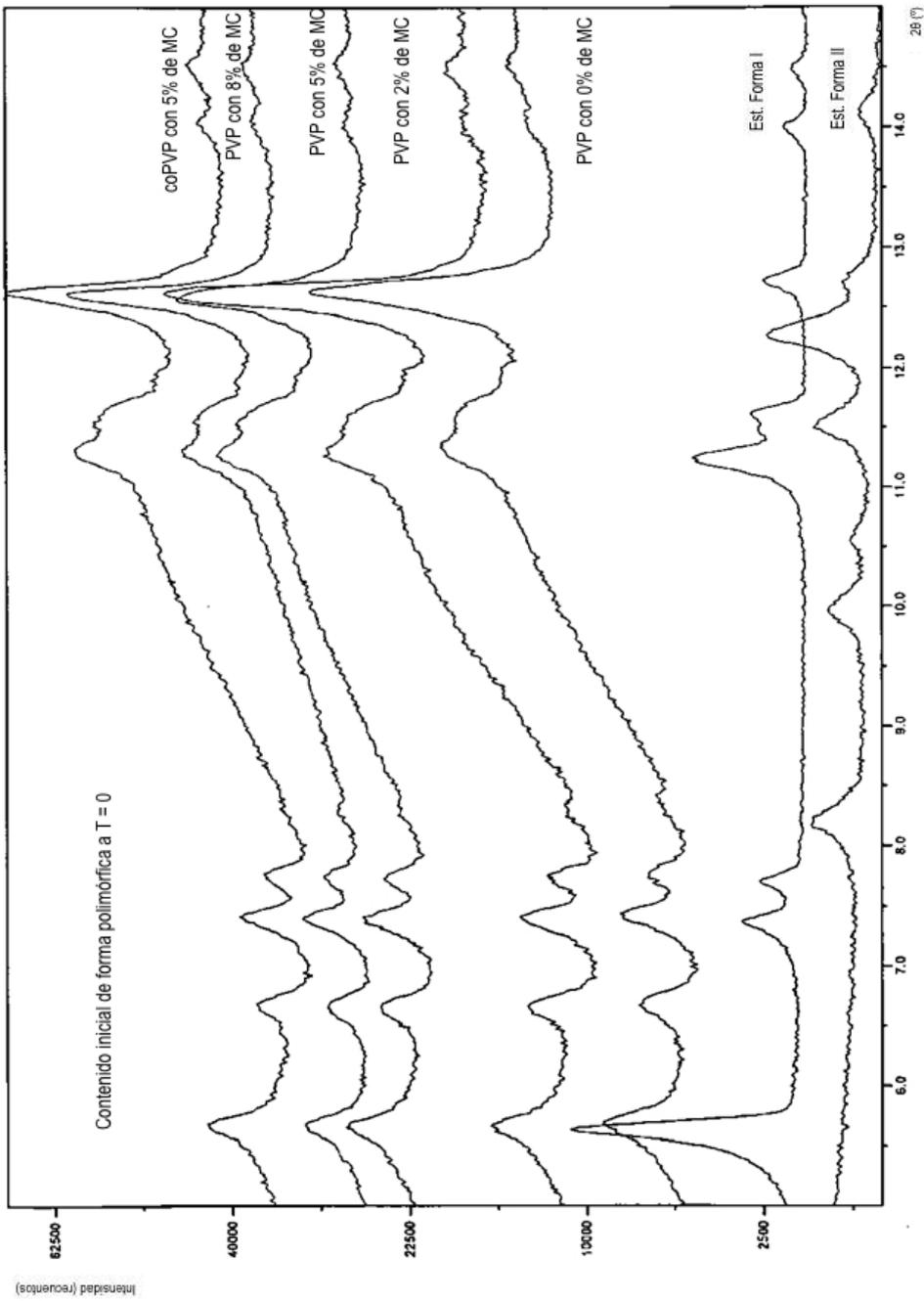


Figura 12

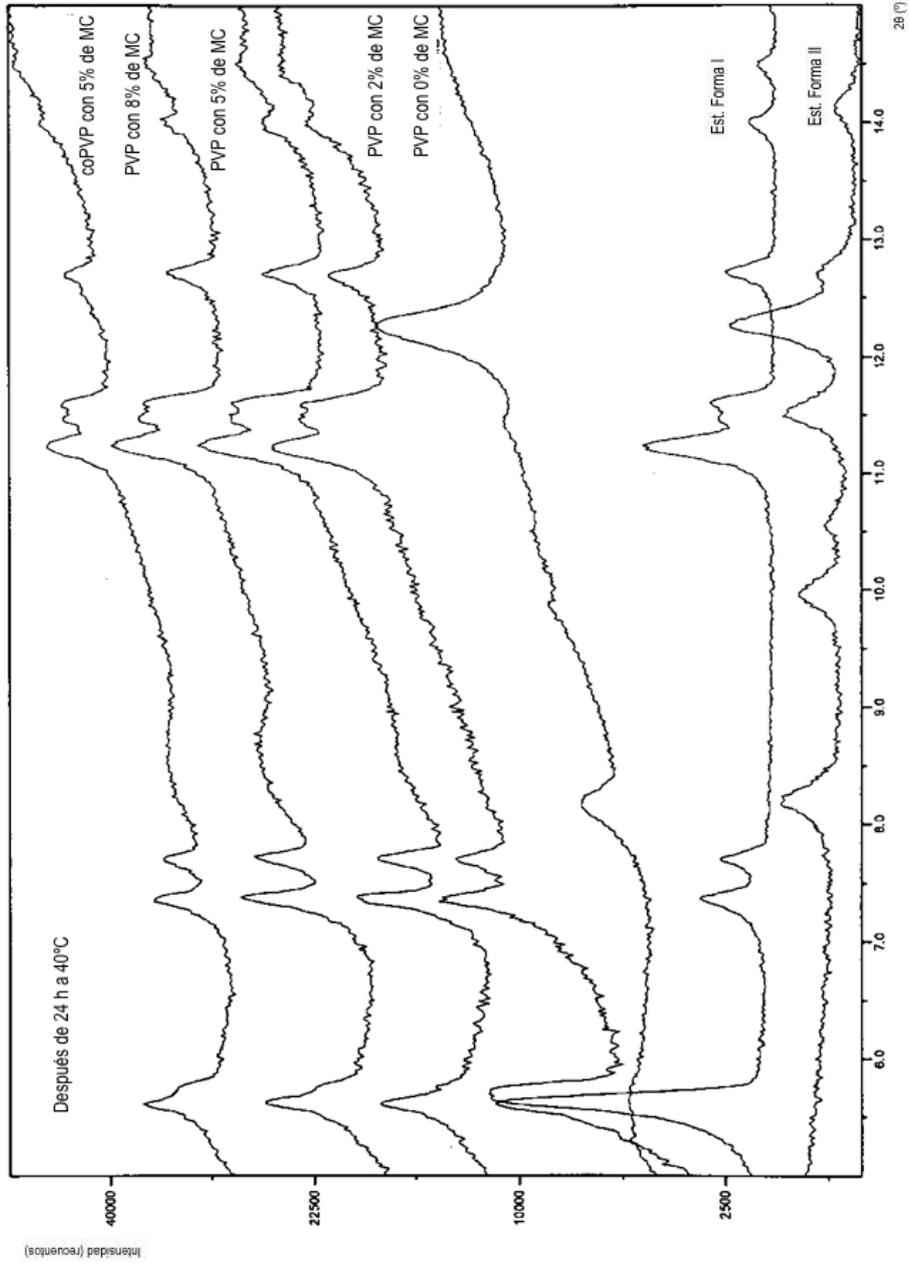


Figura 13

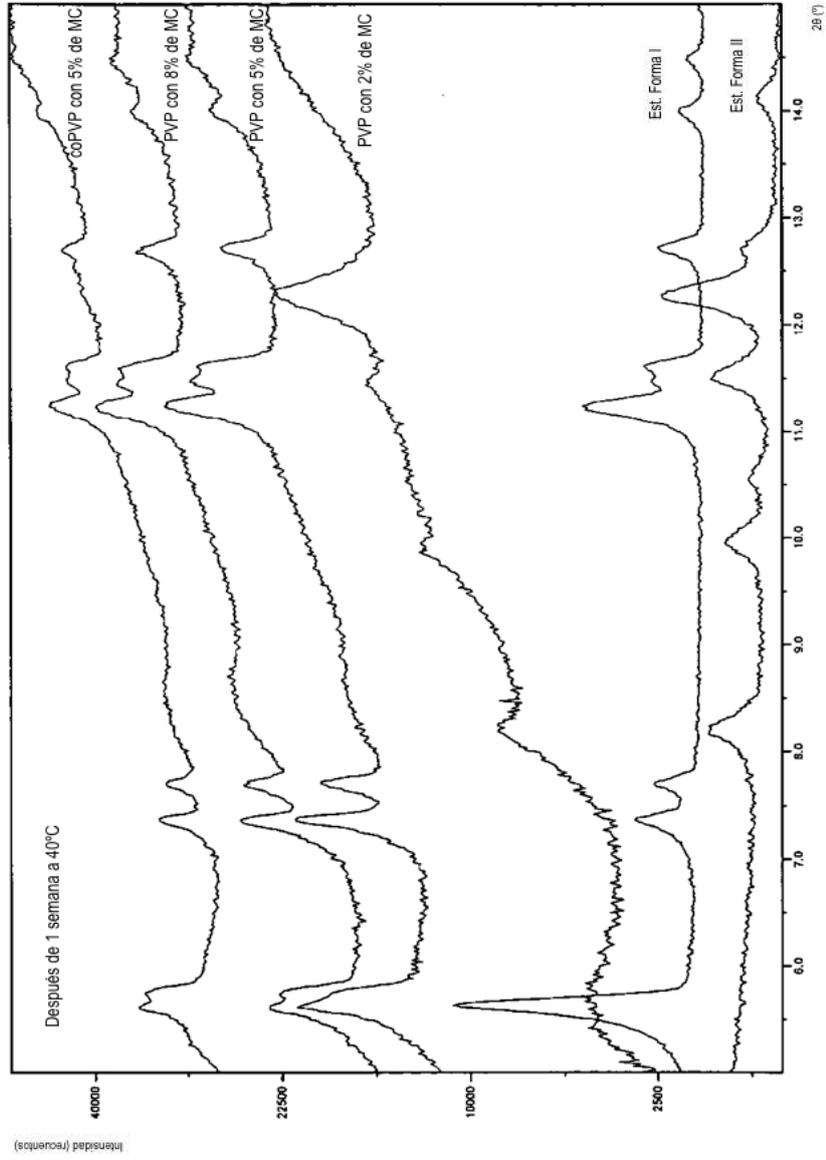


Figura 14

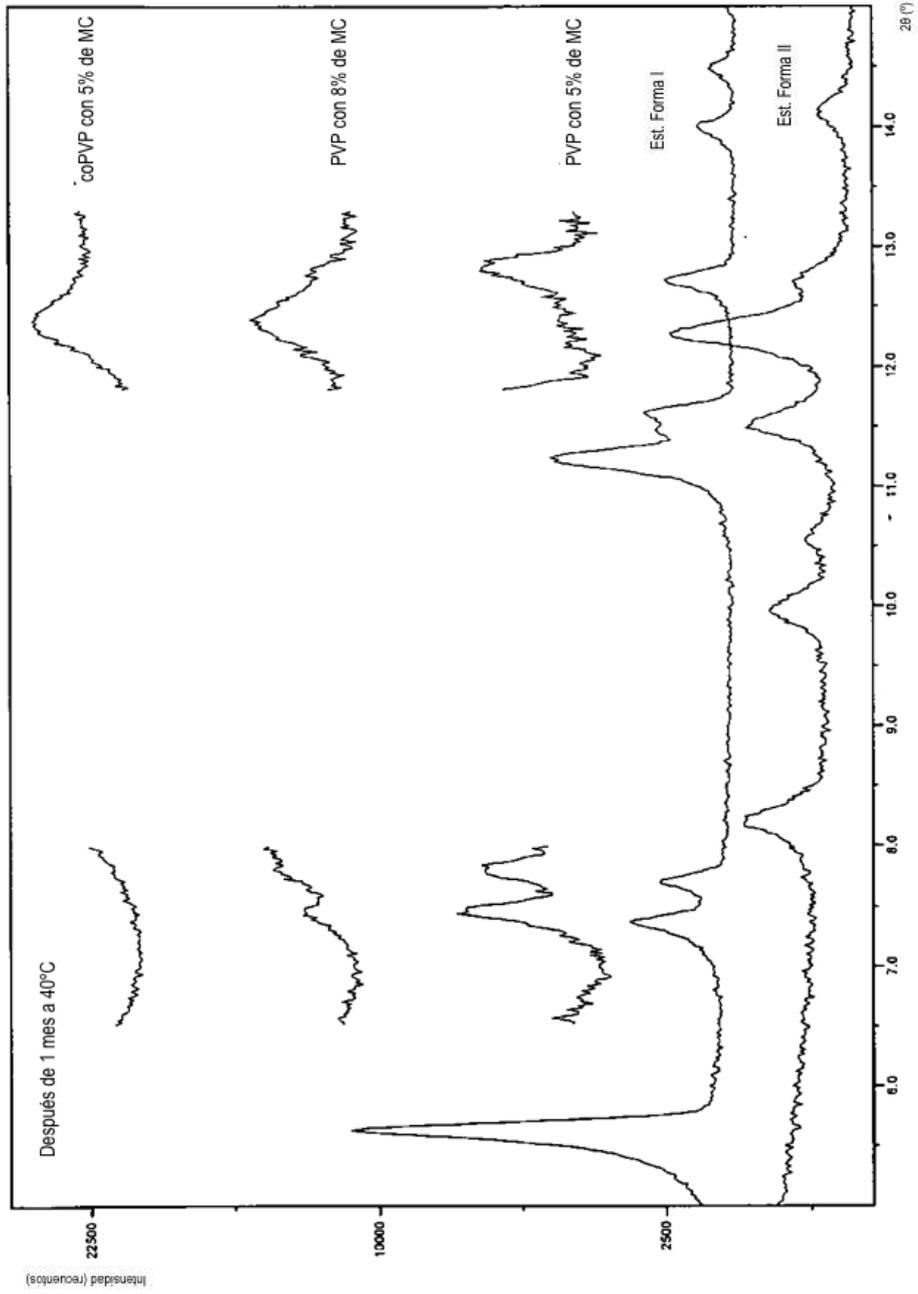


Figura 15

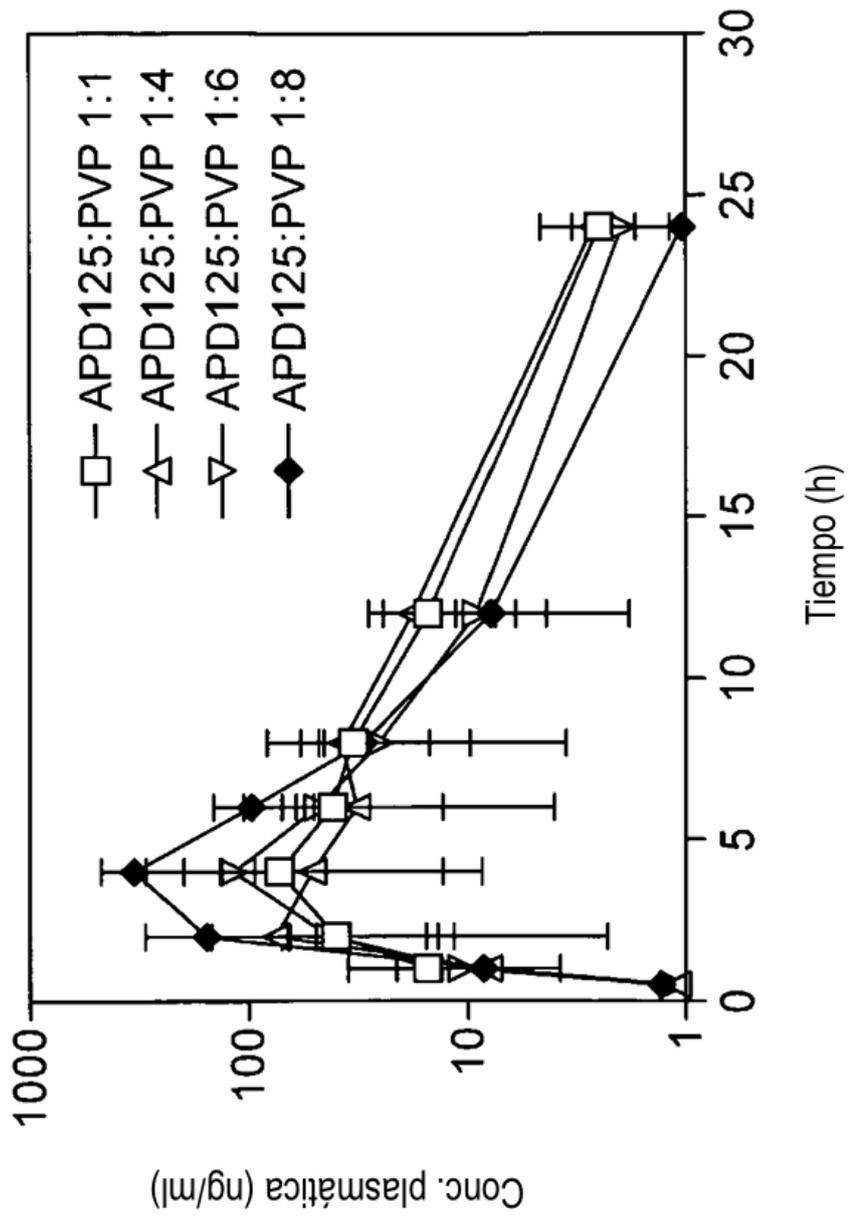


Figura 16

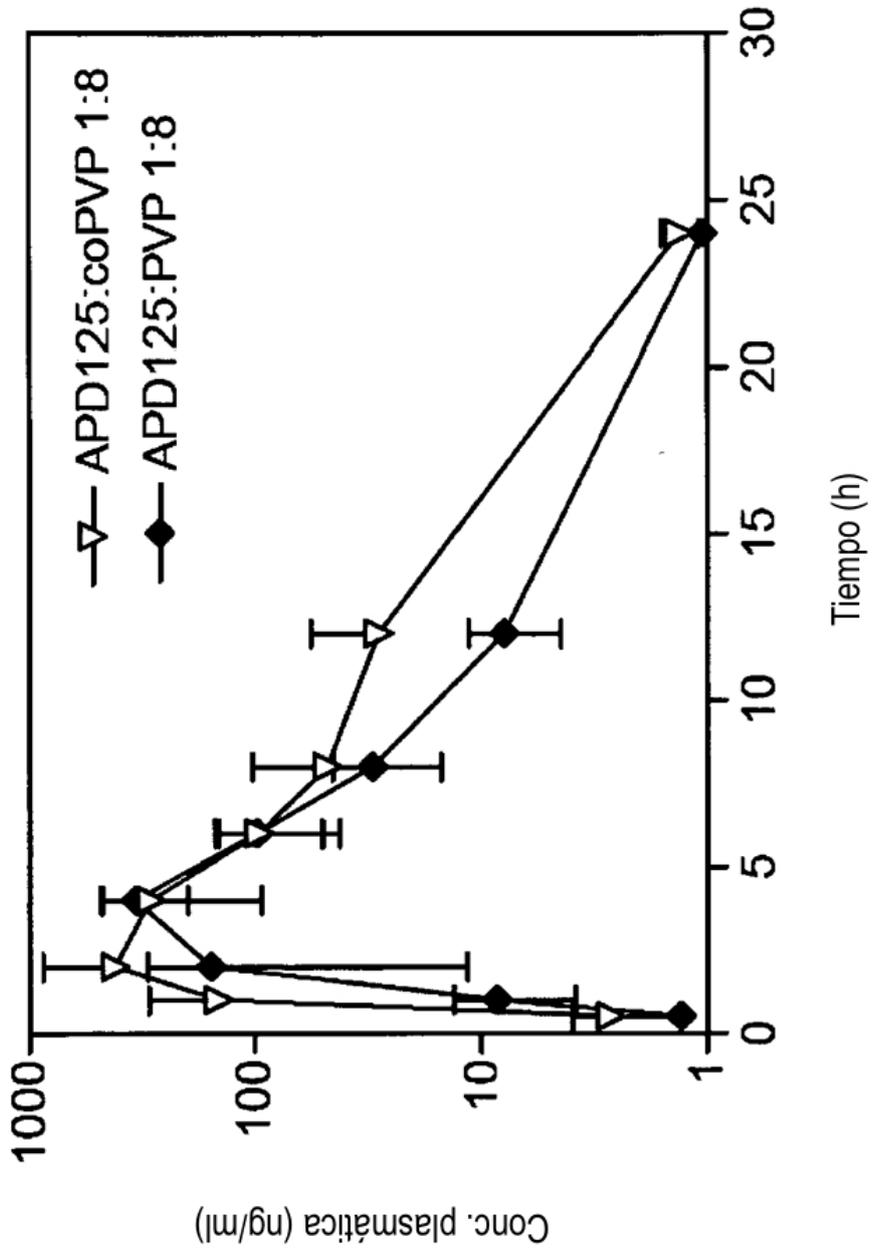


Figura 17

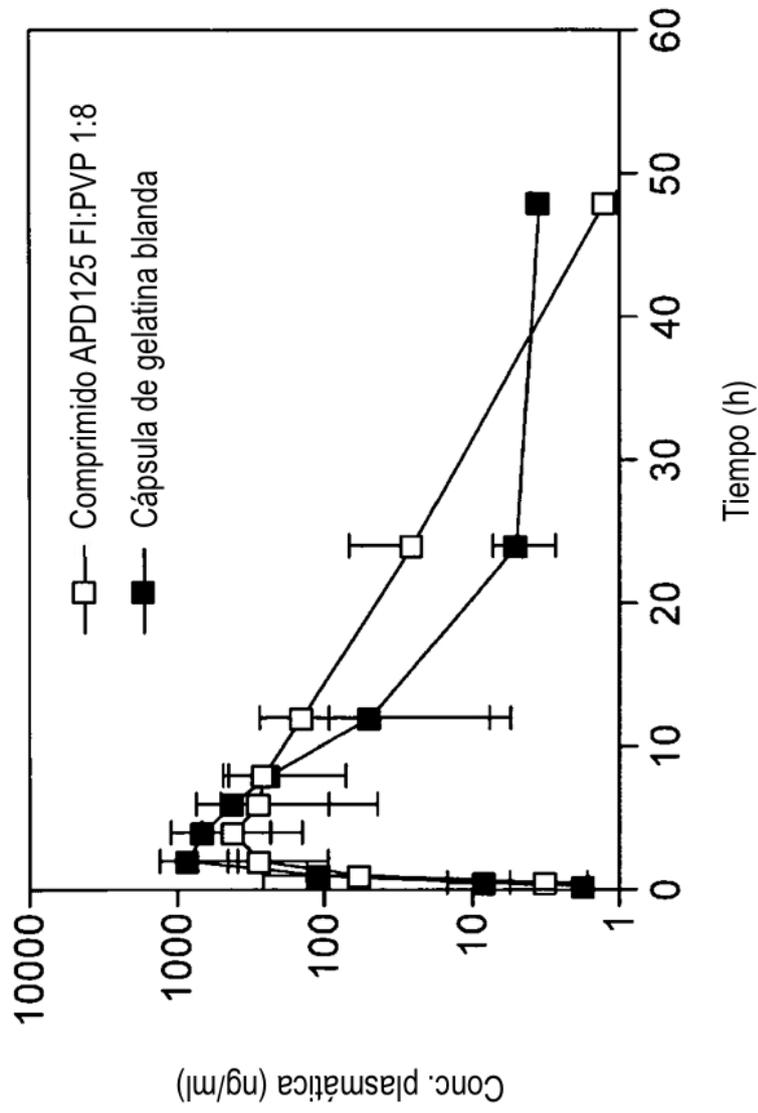


Figura 18

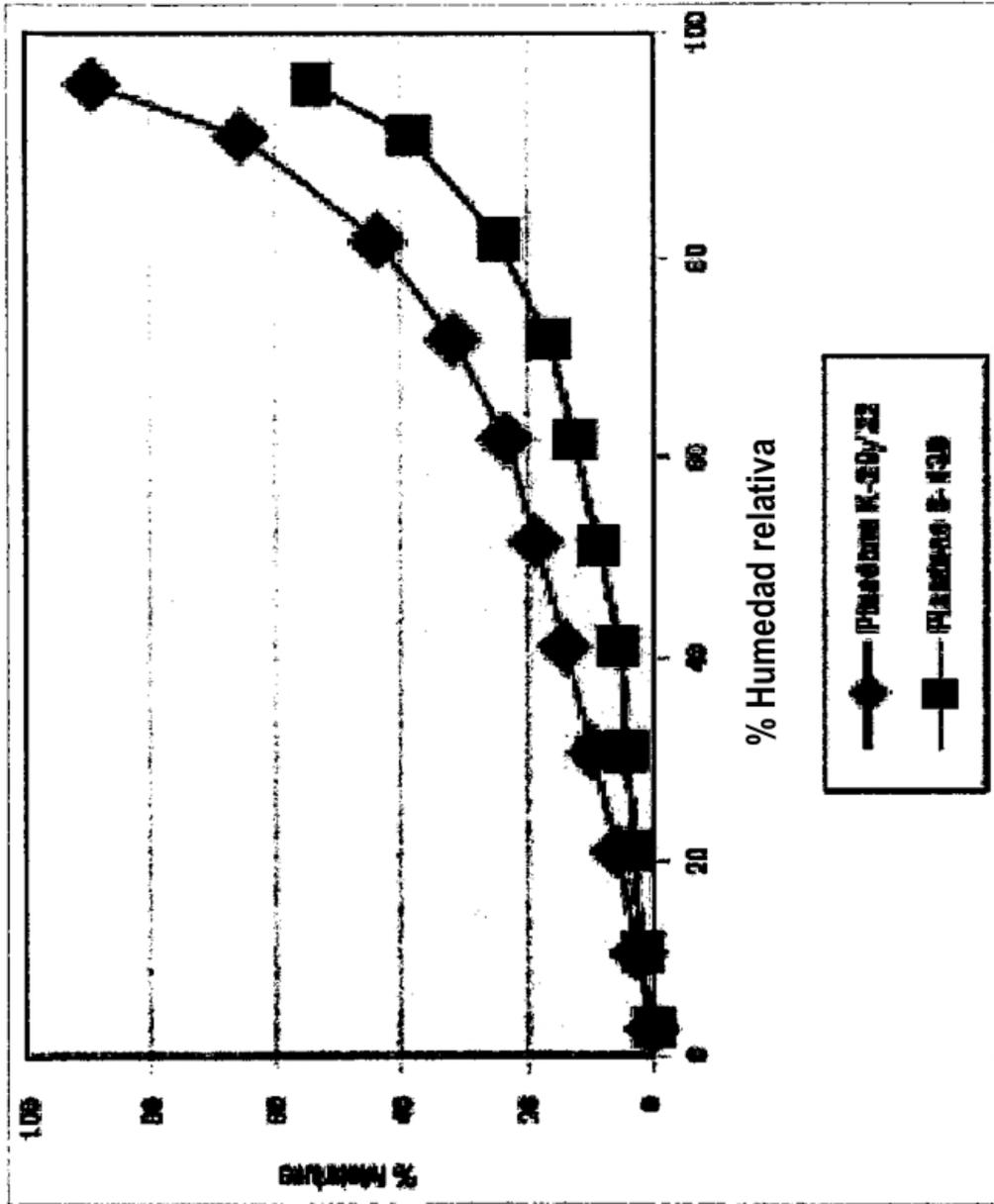


Figura 19

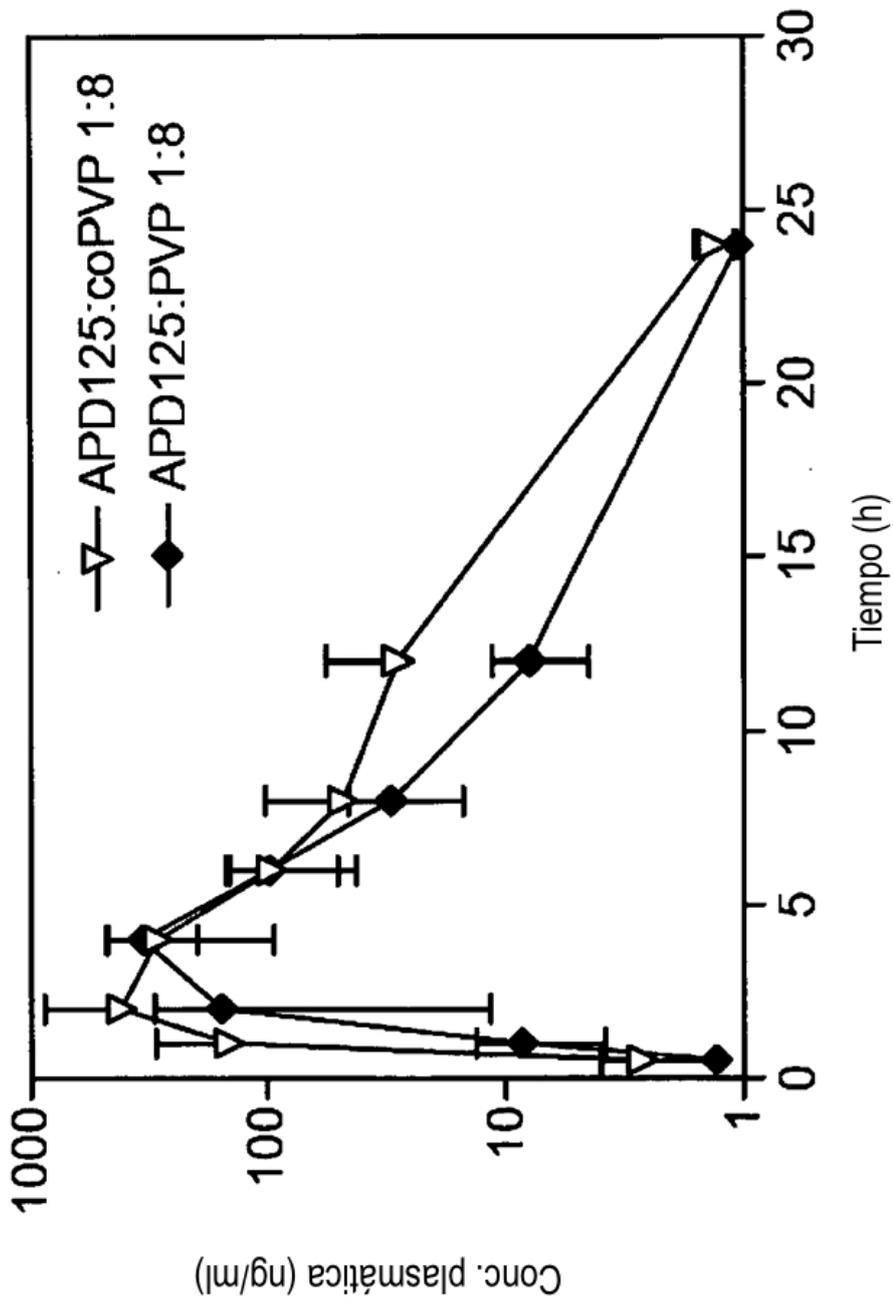


Figura 20

**Patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para la Forma I de
1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea**

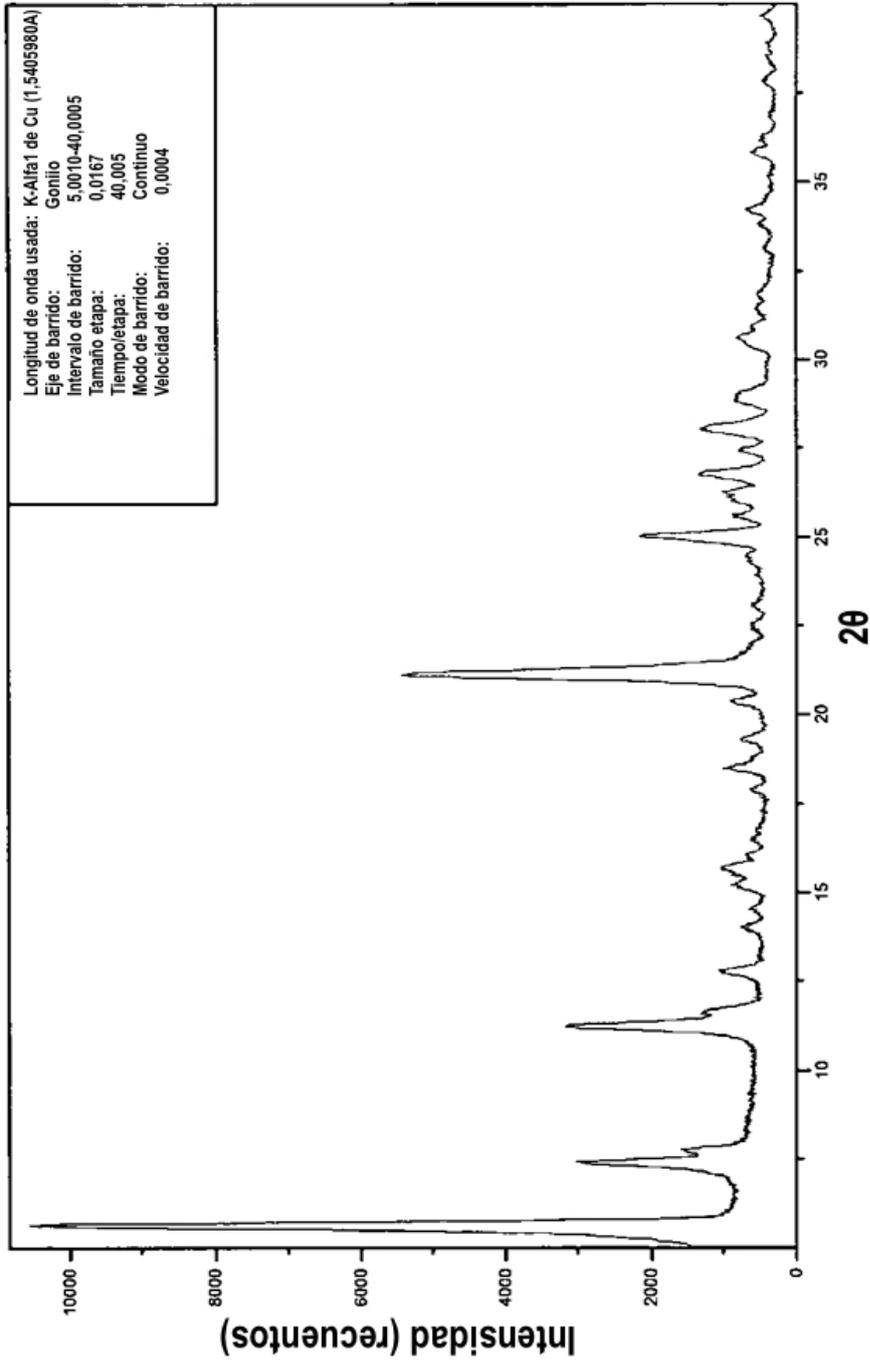


Figura 21

Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma I de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

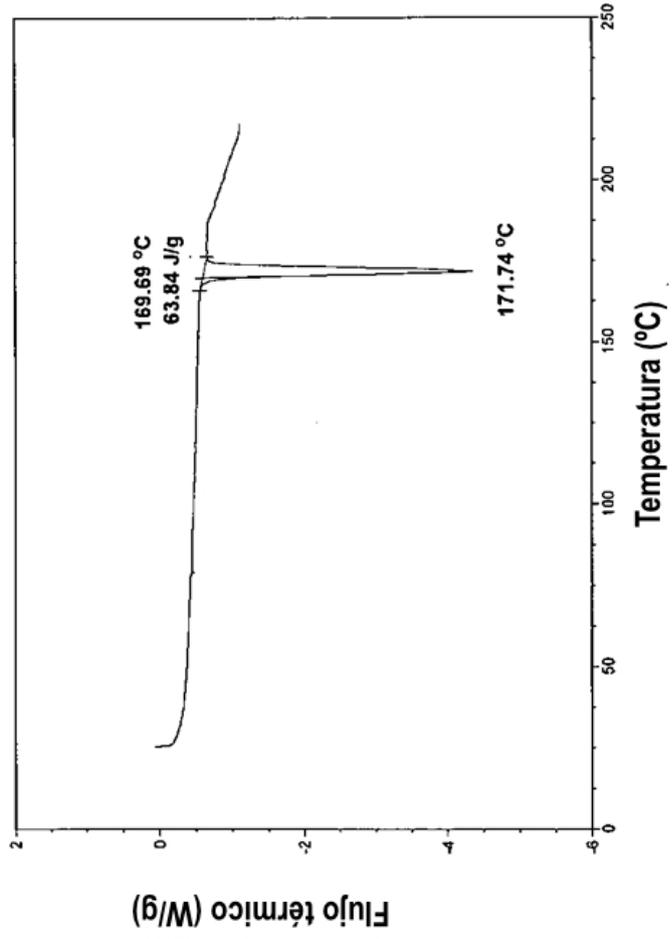


Figura 22

**Espectro Raman FT para la Forma I de
1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea**

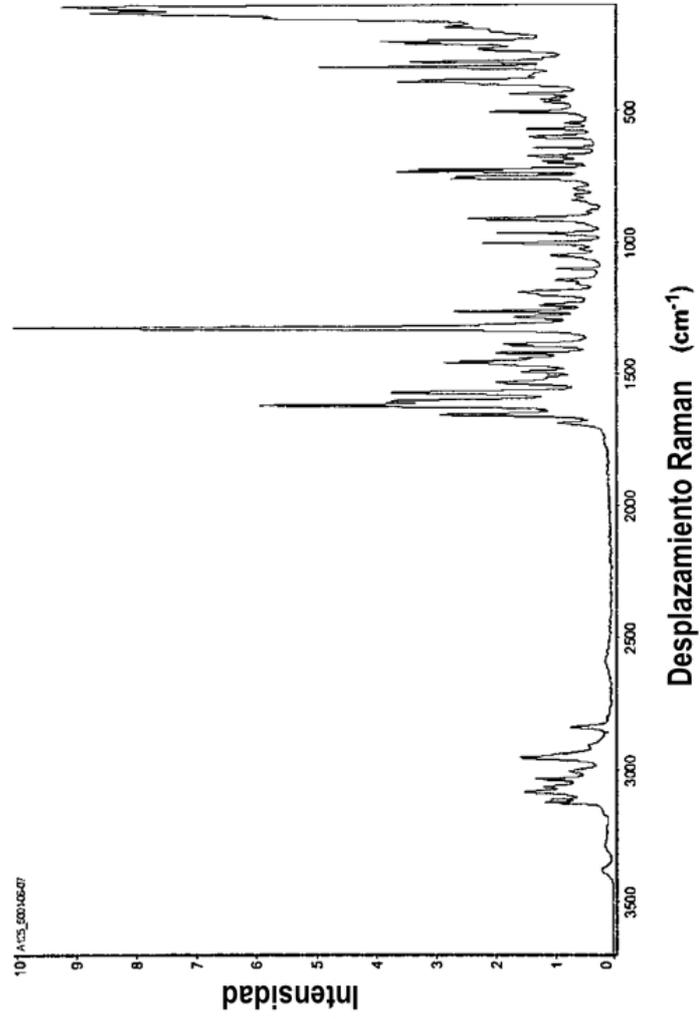


Figura 23

Termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma I de
 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

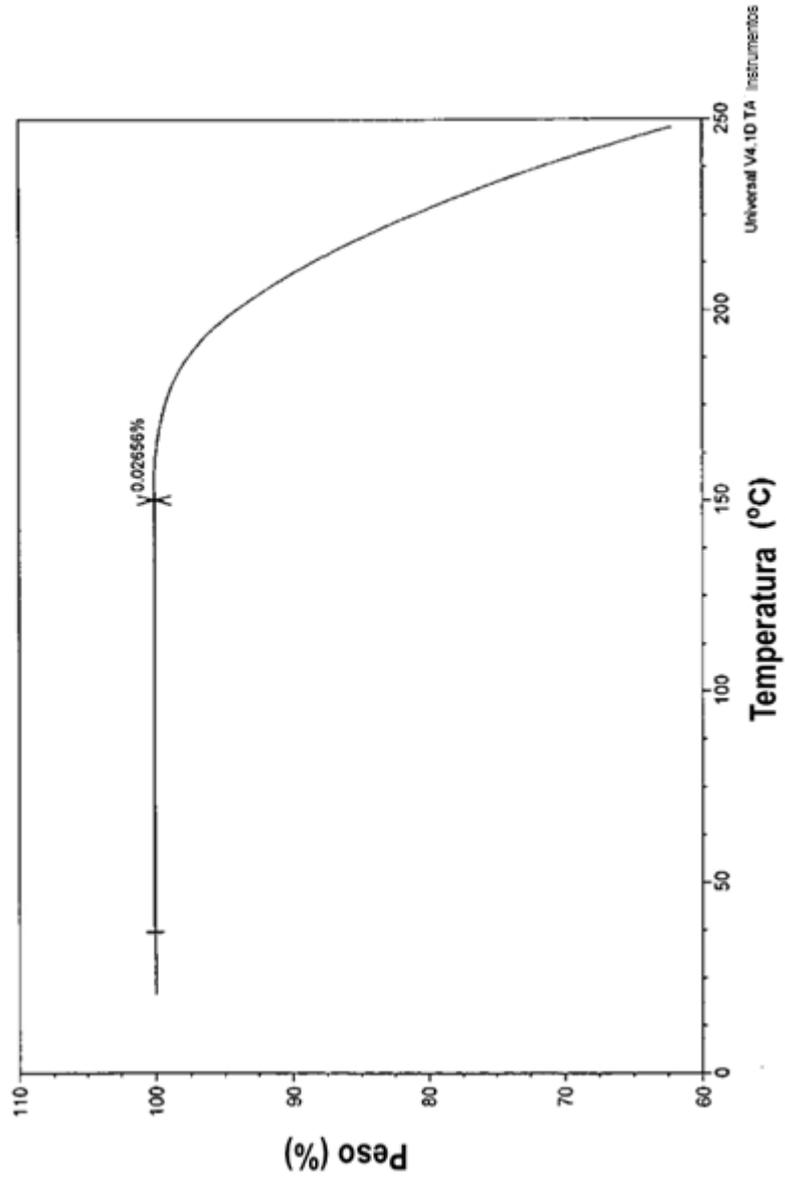
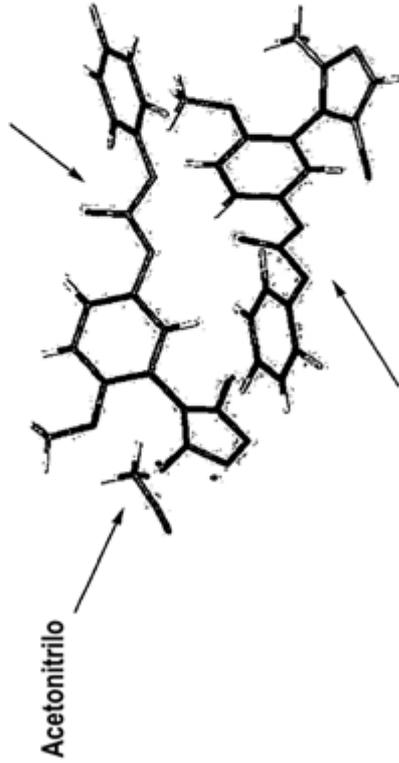


Figura 24

Representación gráfica del solvato de hemiacetonitrilo de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea que se genera mediante Mercury v. 1.4.2 (compilación 2) basándose en el análisis de difracción de rayos X del monocristal que se genera mediante Mercury v. 1.4.2

1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea



1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

Figura 25

Comparación del patrón de PXRD calculado de la Forma IV, basándose en los resultados de difracción de rayos X del monocristal obtenidos a alrededor de 150°K frente a la Forma IV en masa aislada de acetonitrilo y analizada a alrededor de 298°K

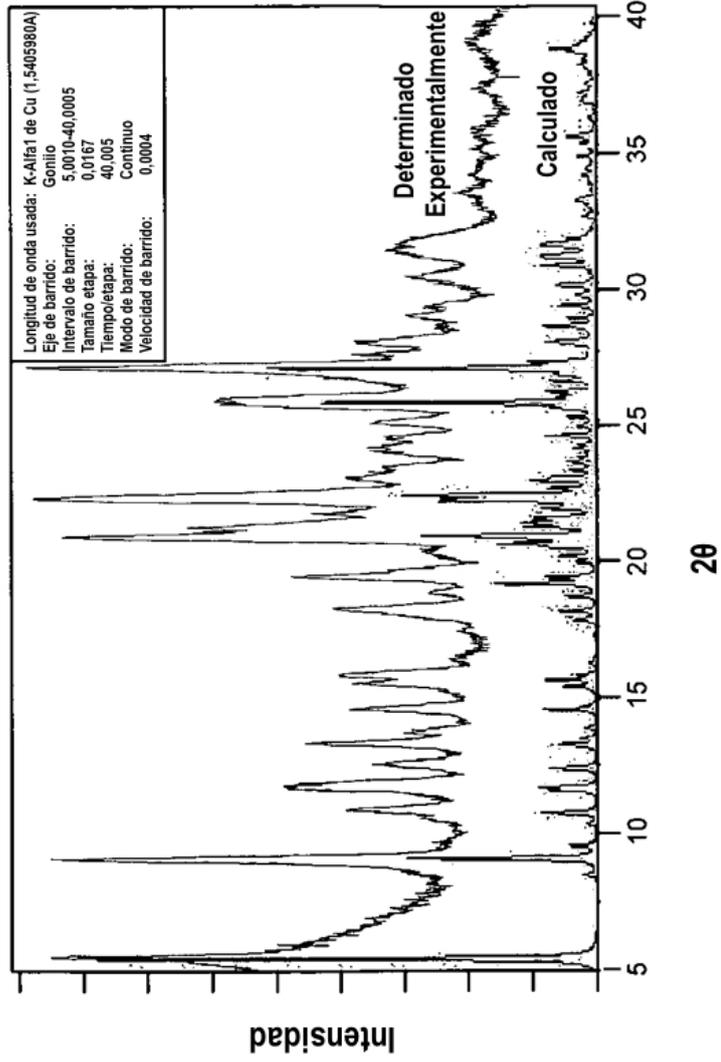
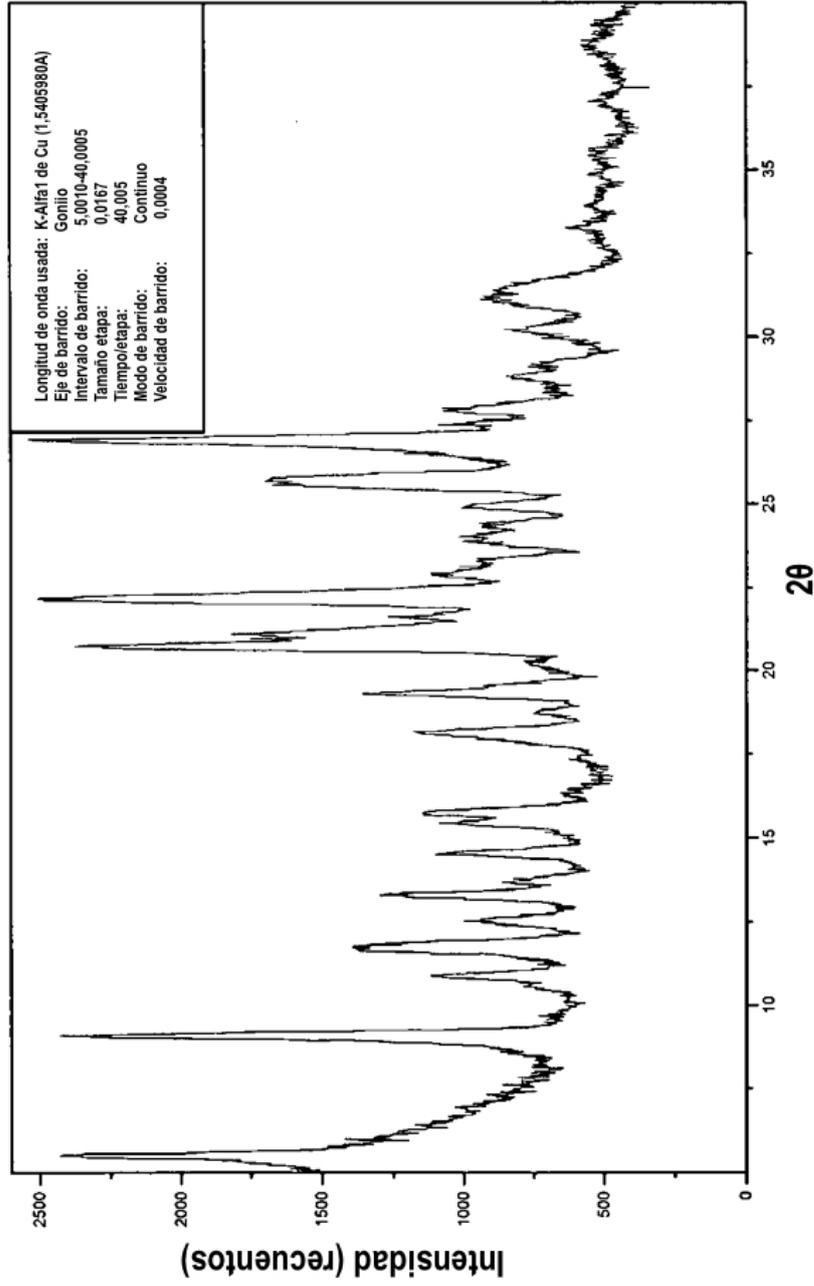


Figura 26

**Patrón de difracción de rayos X del polvo (PXR) para un solvato de acetonitrilo de
1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea**



2θ
Figura 27

Ejemplos de algún producto intermedio, patrones de difracción de rayos X del polvo transitorios observados a medida que la Forma IV de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-yl)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea se convierte en la Forma I

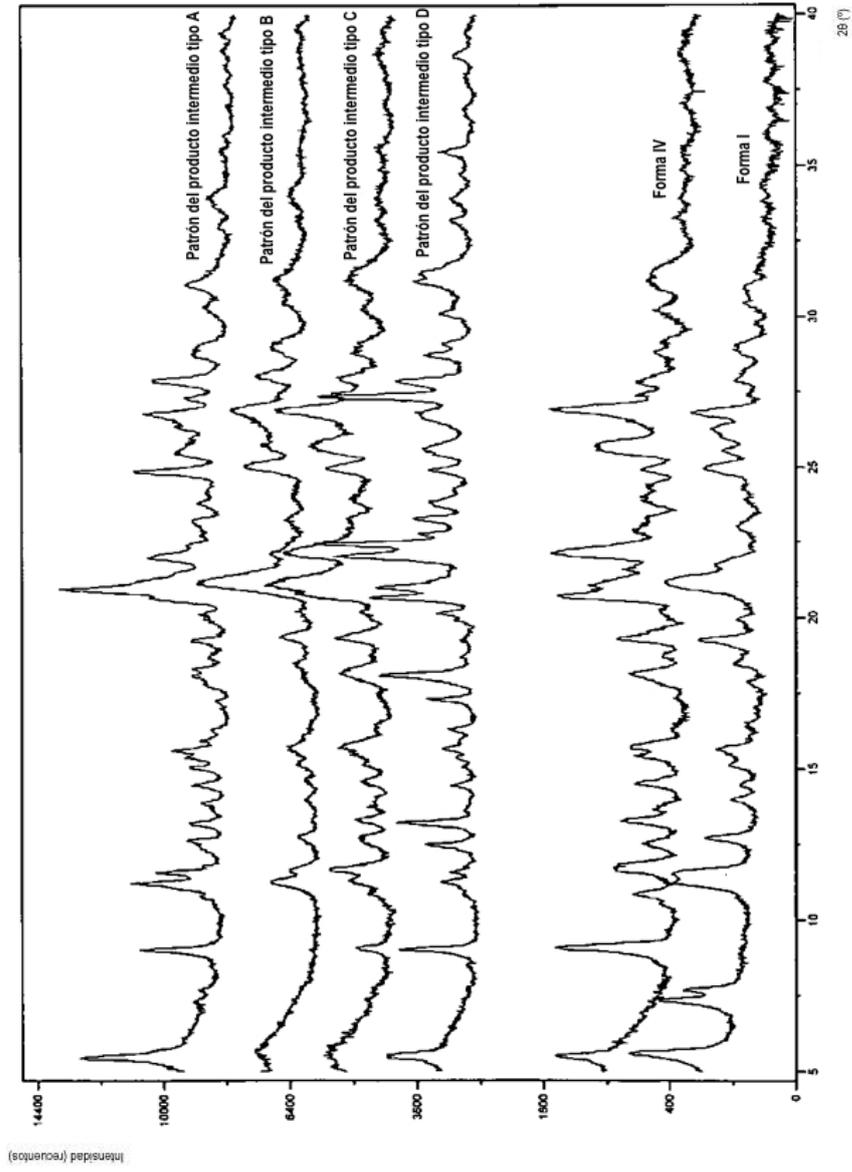
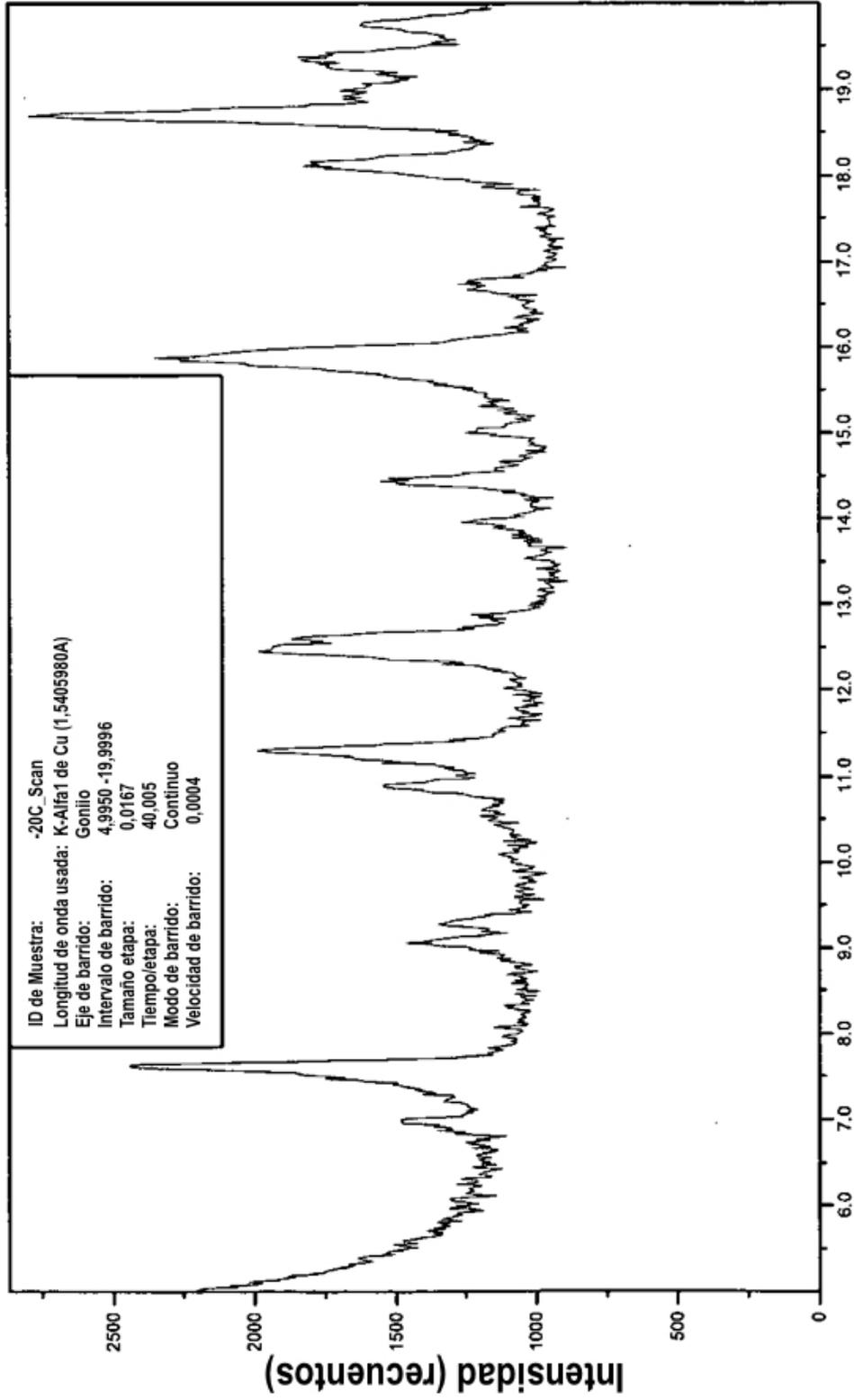


Figura 28

**Patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para un solvato de tetrahidrofurano de
1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea**



2θ
Figura 29

Patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para el solvato de heptano de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

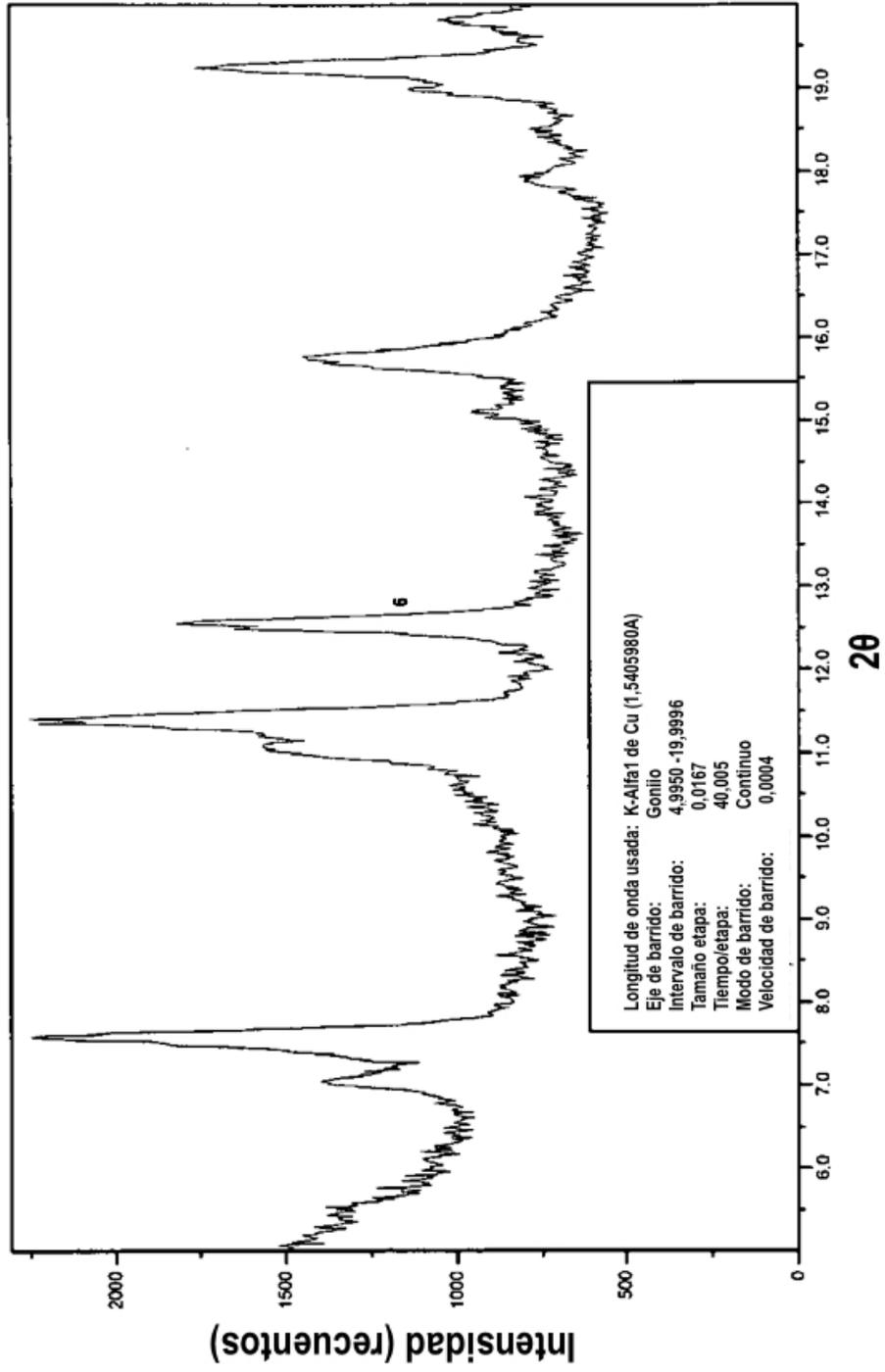


Figura 30

Patrón de difracción de rayos X del polvo (PXRD) para la Forma II de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea

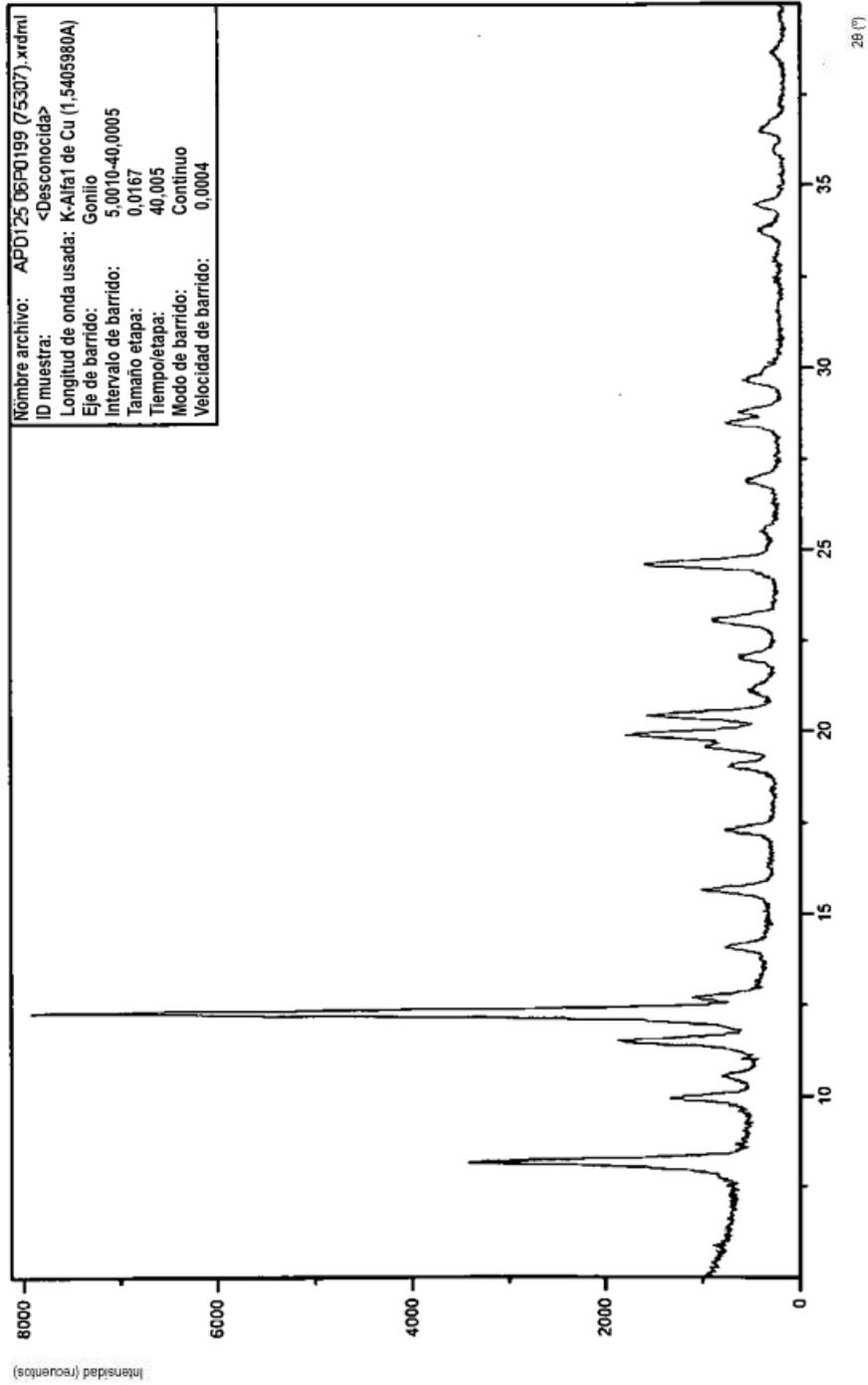


Figura 31