

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 209**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011 PCT/US2011/040972**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011 WO11163090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11728490 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2585048**

54 Título: **Composiciones de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina**

30 Prioridad:

**23.06.2010 US 357981 P**

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

**17.07.2018**

73 Titular/es:

**METABOLEX INC. (100.0%)  
3876 Bay Center Place  
Hayward, CA 94545, US**

72 Inventor/es:

**MCWHERTER, CHARLES A.;  
MARTIN, ROBERT LOUIS;  
KARPF, DAVID B.;  
ROBERTS, BRIAN K.;  
LORENZ, DOUGLAS ALAN y  
KETNER, RODNEY JAMES**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 676 209 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 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica y, más específicamente, a formulaciones farmacéuticas además de a productos intermedios usados para preparar tales formulaciones y a procedimientos para la fabricación de tales formulaciones.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Compuestos de pirimidina útiles para el tratamiento de diabetes y otros trastornos metabólicos se desvelan en el documento US 7.638.541. Un compuesto tal es 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina. Procedimientos de preparación de este compuesto se exponen en el documento de EE. UU. N.º de serie 61/351.803, presentado el 4 de junio de 2010. Este compuesto es un agonista de GPR119, un GPCR que se expresa en los islotes pancreáticos y el tubo gastrointestinal. Se ha mostrado que los agonistas de GPR estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa y la liberación de hormonas incretinas que conducen a una conservación de la salud de las células beta.

15

20

Hasta este momento, las formulaciones descritas de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina poseyeron propiedades de biodisponibilidad inferiores a las óptimas. A su vez, aumentaron la biodisponibilidad de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

## 25 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una dispersión sólida que comprende 5 % al 75 % en peso de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y un polímero biológicamente compatible soluble en agua, en la que del 25 % al 100 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina, y en la que dicho polímero biológicamente compatible soluble en agua es acetato-ftalato de celulosa. La invención proporciona además formulaciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente inerte y una cantidad terapéuticamente eficaz de la dispersión sólida. Las formulaciones farmacéuticas desveladas en el presente documento presentan solubilidad y perfil farmacocinético mejorados.

30

## 35 BREVE DESCRIPCION DEL DIBUJO

La **figura 1** proporciona un perfil de disolución de concentración no constante para composiciones extruídas fundidas del Compuesto A probadas en líquido gástrico simulado.

40

La **figura 2** proporciona un perfil de disolución de concentración no constante para composiciones extruídas fundidas del Compuesto A probadas en líquido intestinal simulado en estado alimentado.

La **figura 3** proporciona un perfil de disolución de concentración no constante para composiciones extruídas fundidas del Compuesto A probadas en líquido intestinal simulado en estado en ayunas.

45

La **figura 4** proporciona un diagrama de flujo para un proceso de fabricación de la dispersión secada por pulverización (SDD) de 25 % de Compuesto A:CAP.

50

La **figura 5** ilustra el contenido de acetona residual en función del tiempo de secado en bandeja a 40 °C/30 % de humedad relativa (HR) para la SDD de 25 % de Compuesto A:CAP, basado en un análisis de cromatografía de gases (CG) del espacio de cabeza.

La **figura 6** proporciona los resultados de disolución *in vitro* para la SDD de 25 % de Compuesto A:CAP y Compuesto A cristalino.

55

La **figura 7** proporciona un diagrama de flujo para un proceso de fabricación de comprimidos de 25 mg sin recubrir de SDD de Compuesto A.

La **figura 8** proporciona un diagrama de flujo para un proceso de fabricación de comprimidos de 100 mg sin recubrir de SDD de Compuesto A.

60

La **figura 9** proporciona un diagrama de flujo de proceso para el recubrimiento de película de comprimidos de 25 y 100 mg sin recubrir de SDD de Compuesto A (dispersión secada por pulverización).

La **figura 10** proporciona el perfil de concentración-tiempo después de la administración de dosis diarias repetidas (5) del Compuesto A a sujetos con IFG.

La **figura 11** proporciona una comparación del ABC de formulación microcristalina y de SDD (dispersión secada por pulverización) del Compuesto A como una dosis única.

La **figura 12** proporciona una comparación de C<sub>máx</sub> de la formulación microcristalina y de SDD (dispersión secada

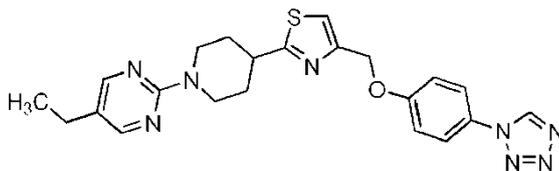
por pulverización) del Compuesto A como una dosis única.

La **figura 13** proporciona una representación gráfica del porcentaje de reducción en la desviación de glucosa durante una MMTT después de la administración de dosis diarias repetidas (4) del Compuesto A a sujetos con prediabetes.

5 La **figura 14** proporciona el porcentaje de reducción en la desviación de glucosa durante una MMTT después de la administración de dosis diarias repetidas (4) del Compuesto A en subconjuntos combinados de sujetos con grados crecientes de intolerancia a la glucosa en el nivel inicial.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La invención se dirige a una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente inerte y una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



15 en la que al menos una porción de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina. Sin embargo, antes de describir la presente invención en mayor detalle, primero se definirán los siguientes términos.

20 Debe entenderse que la presente invención no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que tales pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención solo se limitará por las reivindicaciones adjuntas.

25 Debe observarse que, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a "un vehículo farmacéuticamente inerte" incluye una pluralidad de tales vehículos.

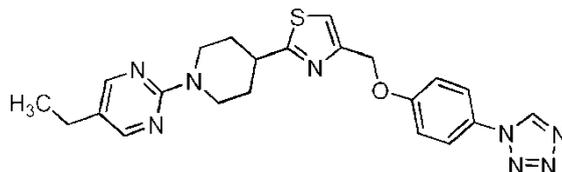
### Definiciones

30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

35 Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" o "comprende" pretende significar que las composiciones y procedimientos incluyen los elementos citados, pero no excluyen otros. "Que consiste esencialmente en", cuando se usa para definir composiciones y procedimientos, debe significar que excluye otros elementos de cualquier significancia esencial para la combinación para el fin establecido. Así, una composición que consiste esencialmente en los elementos como se define en el presente documento no excluiría otros materiales o etapas que no afectan materialmente la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de la invención reivindicada. "Que consiste en" debe significar que excluye más oligoelementos de otros componentes y etapas de procedimiento sustanciales. Las realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del alcance de la presente invención.

45 El término "aproximadamente", cuando se usa antes de una designación numérica, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad y concentración, incluyendo intervalo, indica aproximaciones que puede variar (+) o (-) 10 %, 5 % o 1 %.

50 Como se usa en el presente documento, el término "Compuesto A" se refiere a 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



Como se usa en el presente documento, el término "cristalino" se refiere a 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina sólida, en la que el sólido presenta orden de intervalo largo en las tres dimensiones de al menos aproximadamente 100 unidades de repetición en cada dimensión.

5 Como se usa en el presente documento, el término "no cristalino" se refiere a 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina sólido, que no presenta ningún orden de intervalo largo en las posiciones de los átomos. Así, el término no cristalino pretende incluir no solo sólido que esencialmente no tiene orden, sino también sólido que puede tener cierto pequeño grado de orden, pero el orden es en menos de tres dimensiones y/o es solo durante distancias cortas. El compuesto no cristalino puede estar caracterizado por técnicas conocidas en la técnica tales como cristalografía de difracción de rayos X de polvo (PXRD), RMN en estado sólido, o técnicas térmicas tales como calorimetría diferencial de barrido (DSC).

15 Como se usa en el presente documento, el término "dispersión sólida" se refiere a una dispersión en la que al menos una porción de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina y está dispersa en un polímero biológicamente compatible soluble en agua. Las dispersiones sólidas de la invención pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, dispersiones sólidas formadas por procesos mecánicos, térmicos y en disolvente. Procesos mecánicos ejemplares incluyen molienda y extrusión; procesos de fusión, tales como fusión a alta temperatura, fusión modificada por disolvente y procesos de fusión-solidificación; y procesos en disolvente, tales como precipitación en no disolventes, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización. Veánse, por ejemplo, las siguientes patentes de EE. UU. N.º 5.456.923 y 5.939.099, que describen la formación de dispersiones por procesos de extrusión; N.º 5.340.591 y 4.673.564, que describen la formación de dispersiones por procesos de molienda; y N.º 5.707.646 y 4.894.235, que describen la formación de dispersiones por procesos de fusión-solidificación. En una realización, la dispersión sólida se forma secando por pulverización, como se desvela en la publicación de solicitud de patente europea N.º 0 901 786 A2. En este proceso, la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina con o sin el polímero biológicamente compatible soluble en agua se disuelven en un disolvente adecuado, tal como acetona, acetonitrilo, metanol, etanol y metiletilcetona, y el disolvente se elimina entonces rápidamente de la disolución secando por pulverización para formar la dispersión sólida. Un ejemplo de una dispersión sólida de la presente invención es la dispersión sólida secada por pulverización que comprende aproximadamente 25 por ciento en peso del Compuesto A sustancialmente homogéneamente mezclado con un polímero biológicamente compatible soluble en agua.

35 Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacéuticamente inerte" se refiere a vehículos que son inertes, en el sentido de que no reaccionan químicamente con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina de una manera adversa, son farmacéuticamente aceptables, y tienen al menos cierta solubilidad en disolución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo, pH 1-8). Ejemplos de vehículos farmacéuticamente inertes son muy conocidos en la bibliografía e incluyen, solo a modo de ejemplo, acetato-ftalato de celulosa, estearato de magnesio, lactosa, lactosa monohidratada, cospovidona, celulosa microcristalina, dióxido de sílice coloidal, y similares.

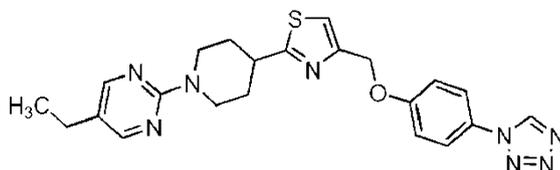
40 Como se usa en el presente documento, la expresión "polímero biológicamente compatible soluble en agua" se refiere a polímeros que no interactúan con 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina de una manera adversa que sea perjudicial para su uso *in vivo*, son farmacéuticamente aceptables, tienen al menos cierta solubilidad en disolución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo, pH 1-8) y que, cuando se combinan con el Compuesto A para formar una dispersión sólida como ese término se define anteriormente, confieren solubilidad potenciada al Compuesto A. El polímero biológicamente compatible soluble en agua puede ser neutro o ionizable, y tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml durante al menos una porción del intervalo de pH de 1 a 8. En una realización, la temperatura de transición vítrea (Tg) del polímero es lo suficientemente grande de manera que la dispersión sólida resultante tenga una Tg relativamente alta (superior a 50 °C al 50 % de humedad relativa (HR)). El polímero puede tener una Tg de al menos 100 °C al 50 % de HR, al menos 105 °C al 50 % de HR, o incluso al menos 110 °C al 50 % de HR.

55 Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente homogéneas" se refiere a dispersiones sólidas como se han definido anteriormente en las que el Compuesto A se dispersa en la dispersión sólida de forma que la concentración del Compuesto A en cualquier cantidad dada de la dispersión sólida sea sustancialmente uniforme

con respecto a la de cualquier otra cantidad dada de la dispersión sólida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada por profesional clínico que atiende. "Una cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del vehículo farmacéuticamente inerte, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que va a tratarse.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que la solubilidad en agua y la biodisponibilidad de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina se potencian cuando al menos una porción (superior al 25 %) del compuesto es no cristalino y se emplea en combinación con un polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa. Sin estar limitado a teoría alguna, se cree que el polímero biológicamente compatible soluble en agua ayuda en el mantenimiento de la no cristalinidad de este compuesto. Por consiguiente, la invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente inerte, y una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

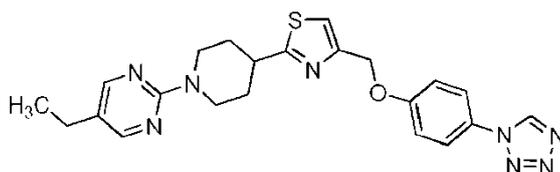


en la que al menos una porción de dicho 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina.

La presente invención se refiere además a productos intermedios útiles en la presente invención en la que dicho producto intermedio es una dispersión sólida que comprende un polímero biológicamente compatible soluble en agua 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina en la que al menos una porción de dicha 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina.

### 30 Formulaciones

En un aspecto se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente inerte y 5 % al 75 % de peso de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



en la que de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 100 %, en peso, de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina y está contenida dentro de una dispersión sólida que comprende además un polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa.

En algunas realizaciones, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, en peso, de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina. En algunas realizaciones, de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 100 %, en peso, de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina. En algunas realizaciones, aproximadamente el 95 %, en peso, de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina.

En algunas realizaciones, la invención comprende además dispersiones sólidas de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina sustancialmente homogéneamente dispersas a través de la dispersión sólida en la que la dispersión sólida comprende además un polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 75 %, en peso, de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

5 En algunas realizaciones, la dispersión sólida se emplea para proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprenden además un vehículo farmacéuticamente inerte en las que la formulación comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, en peso, de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %, en peso, de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente el 5 %, en peso, de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina, o alternativamente, aproximadamente el 10 % en peso, o aproximadamente el 15 % en peso, o aproximadamente el 20 % en peso, o aproximadamente el 25 % en peso, o aproximadamente el 30 % en peso, o aproximadamente el 35 % en peso, o aproximadamente el 40 % en peso, o aproximadamente el 45 % en peso, o aproximadamente el 50 % en peso, o aproximadamente el 55 % en peso, o aproximadamente el 60 % en peso, o aproximadamente el 65 % en peso, o aproximadamente el 70 % en peso, o aproximadamente el 75 % en peso, o aproximadamente el 80 % en peso, o aproximadamente el 85 % en peso, o aproximadamente el 90 % en peso, o aproximadamente el 95 % en peso.

20 En algunas realizaciones, la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina pueden existir dentro de la dispersión sólida en dominios no cristalinos relativamente puros, o, en algunas realizaciones, está sustancialmente distribuida homogéneamente a través de la dispersión sólida.

25 En algunas realizaciones, las dispersiones sólidas de la presente invención son sustancialmente homogéneas y comprenden un polímero biológicamente compatible soluble en agua y una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina. En ciertas realizaciones, la fracción de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina que está presente en los dominios o regiones no cristalinos relativamente puros dentro de la dispersión sólida es relativamente pequeña, del orden de  
30 menos del 20 % en peso, y preferentemente menos del 10 % en peso de la cantidad total de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina en la composición.

35 Un procedimiento de preparación de la invención se dirige a un procedimiento de producción de dispersiones sólidas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y un polímero biológicamente compatible soluble en agua, en el que de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 100 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina, cuyo procedimiento comprende las etapas de:

- 40 a) combinar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y un disolvente para formar la disolución A;  
b) adicionalmente combinar el polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa;  
c) eliminar rápidamente el disolvente de la disolución A.

45 En algunas realizaciones, la forma no cristalina de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina puede prepararse combinando 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina cristalina con un disolvente para formar la disolución C y eliminando rápidamente la disolución C. La forma no cristalina de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina pueden entonces usarse para  
50 formar las dispersiones sólidas descritas en el presente documento.

55 Un procedimiento de preparación de la presente invención se refiere a un procedimiento de producción de dispersiones sólidas en el que de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 100 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina, cuyo procedimiento comprende las etapas de:

- 60 a) combinar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina no cristalina y un disolvente para formar la disolución A;  
b) combinar la disolución A y un polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa para formar la disolución B; y  
c) eliminar rápidamente el disolvente de la disolución B.

En algunas realizaciones, la etapa de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina a) es cristalina. Sin embargo, en una realización, puede usarse la forma no cristalina de este compuesto.

En algunas realizaciones, la etapa de eliminar rápidamente el disolvente de la disolución B emplea una secadora por pulverización. Una secadora por pulverización combina una corriente de líquido (por ejemplo, disolución A o B, anteriormente) con un gas secante, y separa el soluto o la suspensión como un sólido y el disolvente en un vapor. El sólido puede recogerse en un tambor o ciclón. La corriente de entrada de líquido se pulveriza a través de una boquilla en una corriente de vapor caliente y se vaporiza. Se forman sólidos a medida que la humedad abandona rápidamente las gotitas. Normalmente se usa una boquilla para producir las gotitas tan pequeñas como sea posible, maximizando la transferencia de calor y la tasa de vaporización de agua. Cuando se usa un disolvente inflamable, normalmente se excluye el oxígeno de todas las partes del aparato de secado por pulverización. Por tanto, gases secantes adecuados para su uso en los procedimientos desvelados en el presente documento incluyen gases inertes, tales como nitrógeno, argón, dióxido de carbono, helio, criptón y xenón, a un caudal de aproximadamente 1200 g/min a aproximadamente 2500 g/min. En algunas realizaciones, el caudal es aproximadamente 1850 g/min. Tamaños de gotitas típicos pueden oscilar de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 micrómetros, dependiendo de la boquilla seleccionada. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el diámetro más pequeño de la dispersión sólida es de aproximadamente el 1 a aproximadamente 500 micrómetros, o de aproximadamente el 1 a aproximadamente 400 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 300 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 200 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 100 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 80 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 60 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 40 micrómetros, o de aproximadamente el 5 a aproximadamente 50 micrómetros, o de aproximadamente el 10 a aproximadamente 40 micrómetros, o de aproximadamente el 15 a aproximadamente 35 micrómetros, o aproximadamente 25 micrómetros.

En algunas realizaciones, la disolución B se aporta a la secadora por pulverización a una tasa de aproximadamente 175 gramos/min a aproximadamente 250 g/min. En algunas realizaciones, la disolución B se aporta a la secadora por pulverización a una tasa de de aproximadamente 200 gramos/min a aproximadamente 230 g/min. En algunas realizaciones, la disolución B se aporta a la secadora por pulverización a una presión de aproximadamente 150 psi a aproximadamente 500 psi. En algunas realizaciones, la disolución B se aporta a la secadora por pulverización a una presión de aproximadamente 200 psi a aproximadamente 450 psi. En algunas realizaciones, la disolución B se aporta a la secadora por pulverización a una presión de aproximadamente 300 psi a aproximadamente 315 psi. Para fabricación a escala comercial, el caudal de gas secante puede ser significativamente más alto. Lo anterior proporciona la rápida eliminación del disolvente de forma que al menos una porción del Compuesto A siga siendo no cristalino.

Disolventes adecuados para su uso en la secadora por pulverización incluyen disolventes orgánicos polares, tales como alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y diversos otros disolventes, tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. En algunas realizaciones, el disolvente de la disolución A es acetona.

La temperatura de la secadora por pulverización puede ajustarse basándose en el disolvente empleado y el tamaño de la boquilla. En algunas realizaciones, el secado por pulverización se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, el secado por pulverización se realiza a una temperatura de entre aproximadamente 115 °C y aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, el secado por pulverización se realiza a una temperatura de aproximadamente 125 °C.

En algunas realizaciones, las dispersiones sólidas de la presente invención pueden prepararse termofundiendo el polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa, añadiendo la cantidad deseada de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina al termofundido en condiciones para proporcionar una dispersión uniforme del termofundido y luego extruyendo el termofundido para formar una dispersión sólida. La dispersión sólida producida en el presente documento se denomina algunas veces "extruido termofundido". Polímeros adecuados para fines de termofundido incluyen, por ejemplo, povidona, copovidona, acetato-succinato de hipomelosa y polietilenglicol.

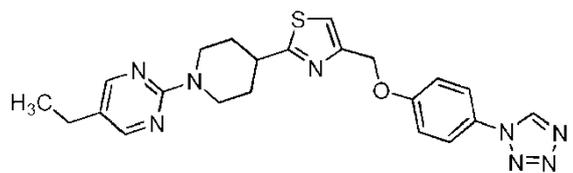
### Compuestos de la invención

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina, conjuntamente denominado en el presente

documento un "Compuesto A". Procedimientos para la preparación del Compuesto A se describen en la solicitud de EE. UU. N.º de serie 61/351.803 presentada el 4 de junio de 2010. Procedimientos a modo de ejemplo para la preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina para su uso en las formulaciones farmacéuticas en el presente documento se describen detallados en el presente documento a continuación.

5

En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

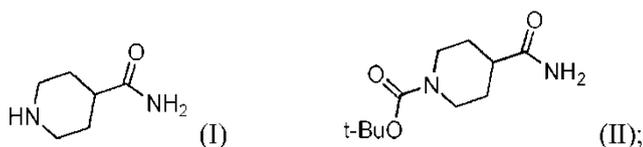


10

comprendiendo el procedimiento:

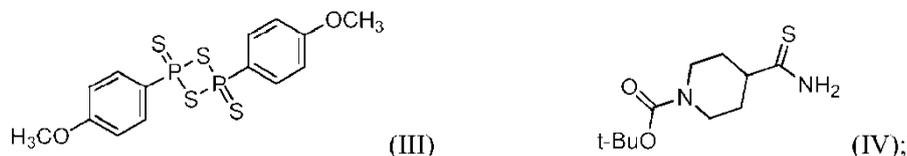
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con dicarbonato de di-*terc*-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) para formar un compuesto de fórmula (II)

15



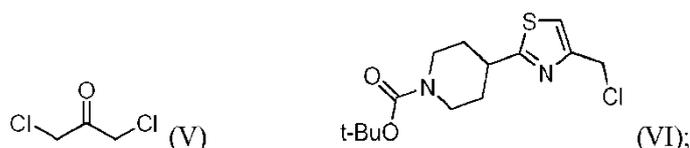
(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto de fórmula (IV)

20



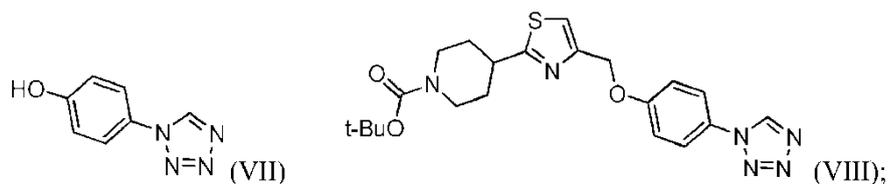
(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI)

25



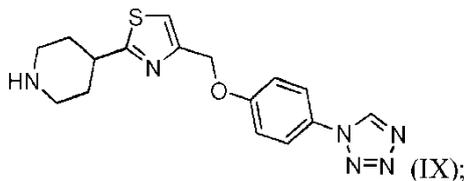
(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII) para formar un compuesto de fórmula (VIII)

30



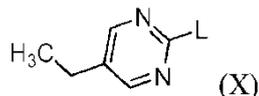
(e) poner en contacto el compuesto de fórmula (VIII) con ácido para formar un compuesto de fórmula (IX)

35



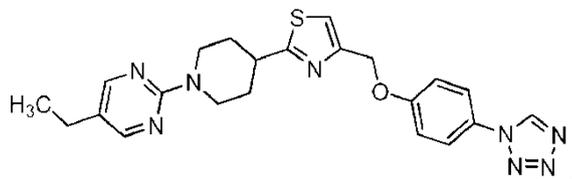
(f) poner en contacto en dimetilformamida en presencia de base el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (X) en la que L es un grupo saliente tal como F, Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OS(O)CF<sub>3</sub>

5

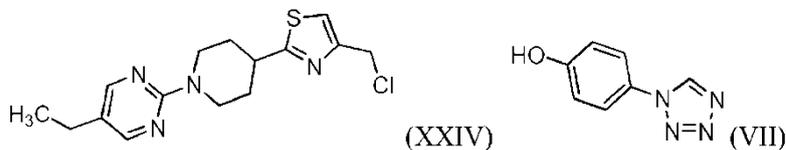


para formar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

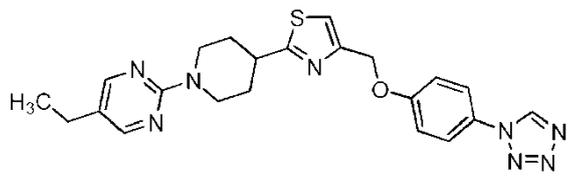
10 En una realización, se proporciona procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



15 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (VII) en presencia de base, tal como NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaH



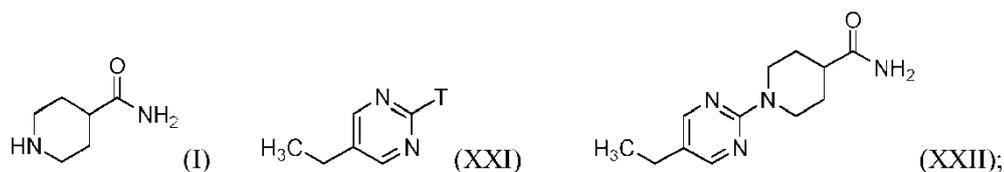
20 En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



25 comprendiendo el procedimiento:

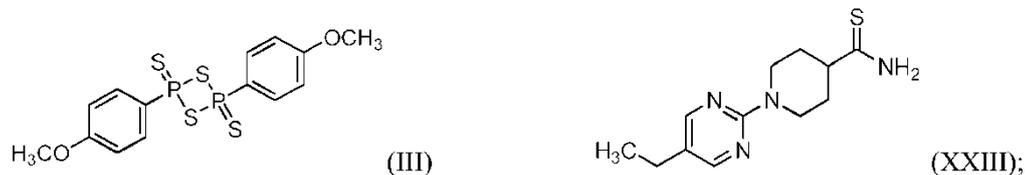
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (XXI) en la que T es un grupo saliente tal como F, Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OS(O)CF<sub>3</sub>, para formar un compuesto de fórmula (XXII)

30

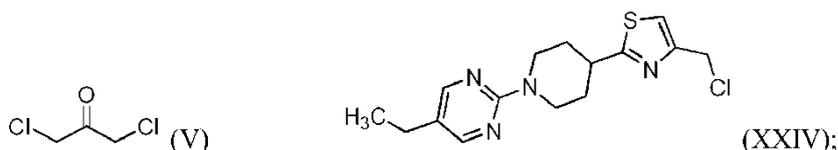


(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXII) con un compuesto de fórmula (III) para formar un compuesto

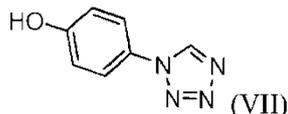
de fórmula (XXIII)



- 5 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (XXIV)

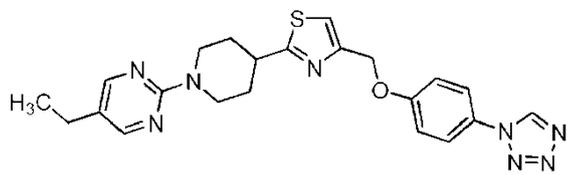


- 10 (d) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (VII)



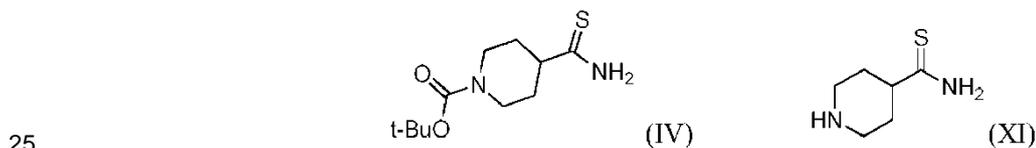
para formar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

- 15 En una realización, se proporciona un procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



- 20 comprendiendo el procedimiento:

- (a) poner en contacto un compuesto de fórmula (IV) con ácido para formar un compuesto de fórmula (XI)

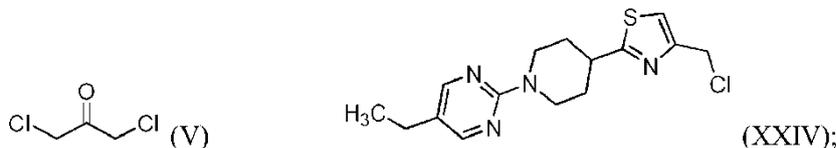


- (b) poner en contacto un compuesto de fórmula (XXI) en la que T es un grupo saliente tal como F, Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OS(O)CF<sub>3</sub>, para formar un compuesto de fórmula (XXIII)

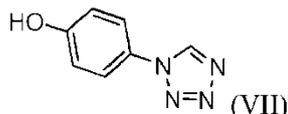


- (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto

de fórmula (XXIV)



5 (d) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXIV) con un compuesto de fórmula (VII)

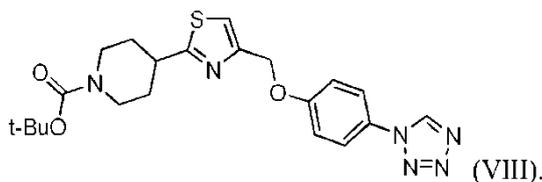


10 para formar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

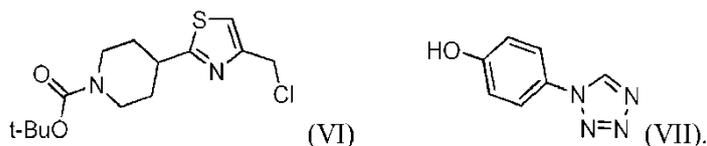
En algunos aspectos, el compuesto de fórmula (IX) y (X) se ponen en contacto a una temperatura de 60 °C a 100 °C. En otros aspectos, la temperatura va de 70 °C a 90 °C, de 79 °C a 81 °C, u 80 °C.

15 En algunos aspectos, la base es NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N (trietilamina) y i-Pr<sub>2</sub>Net (diisopropiletilamina).

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IX) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (VIII) con ácido



20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VIII) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VII)

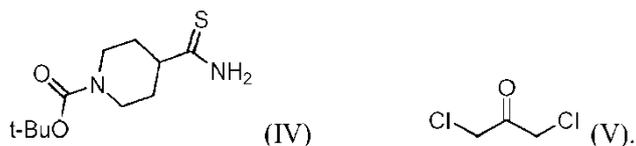


25 En algunos aspectos, el compuesto de los compuestos de fórmula (VI) y fórmula (VII) se ponen en contacto en un disolvente orgánico polar seleccionado de dimetilformamida (DMF) y acetonitrilo (MeCN) y en presencia de base. En algunos aspectos, la base está seleccionada del grupo que consiste en NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaH.

30 En algunos aspectos, el compuesto del disolvente es MeCN. En otros aspectos, el disolvente es DMF.

En algunos aspectos, la base es Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. En todavía otros aspectos, la base es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

35 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V)

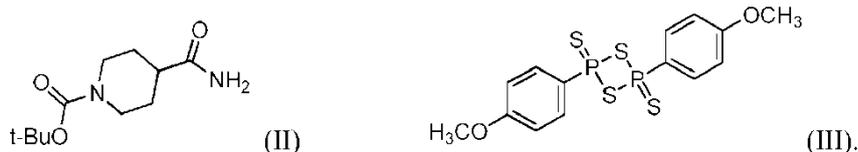


En algunos aspectos, los compuestos de fórmula (IV) y fórmula (V) se someten a reflujo en un disolvente orgánico polar en presencia de base. En algunos de tales aspectos, la base se selecciona del grupo que consiste en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}$  y  $\text{MgCO}_3$ .

5 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VII) se prepara poniendo en contacto 4-aminofenol con azida de sodio y ortoformiato de trimetilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IV) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)

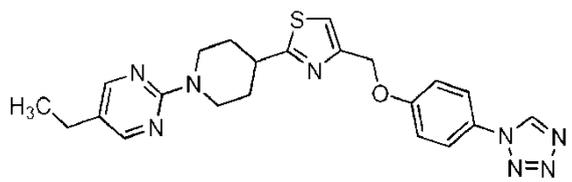
10



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) se prepara poniendo en contacto un compuesto de fórmula (I) con dicarbonato de di-*tert*-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ).

15

En una realización se proporciona un procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

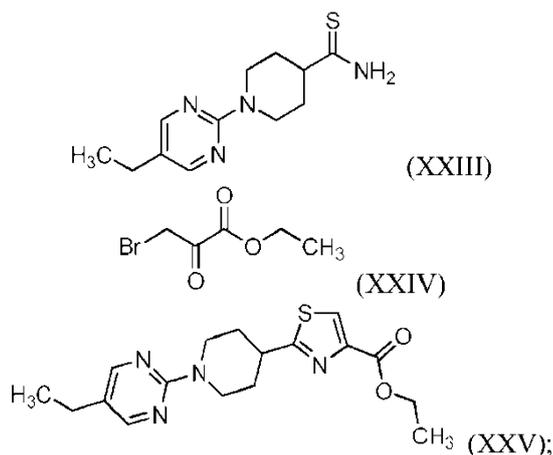


20

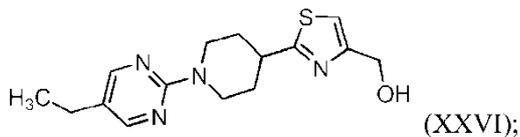
comprendiendo el procedimiento:

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (XXIV) para formar un compuesto de fórmula (XXV)

25

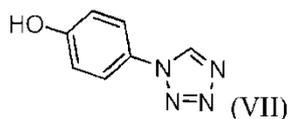


30 (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXV) con un agente reductor, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ), borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ), o hidruro de diisobutilaluminio (DiBal) para formar un compuesto de fórmula (XXVI)



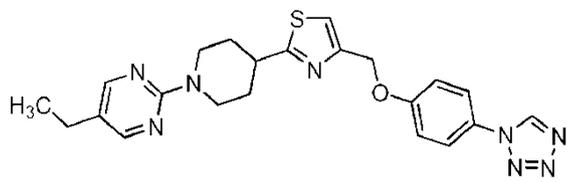
(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXVI) con un compuesto de fórmula (VII)

5



en condiciones de acoplamiento de Mitsunobu para formar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

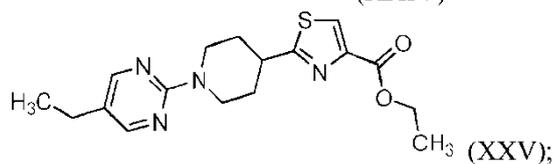
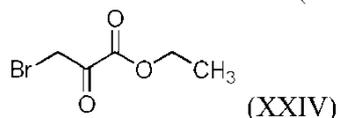
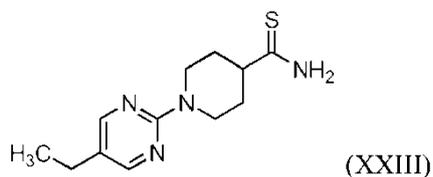
10 En una realización se proporciona un procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



15 comprendiendo el procedimiento:

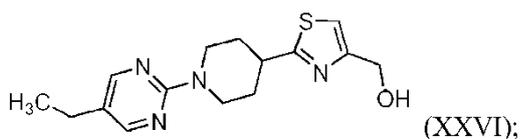
(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (XXIV) para formar un compuesto de fórmula (XXV)

20



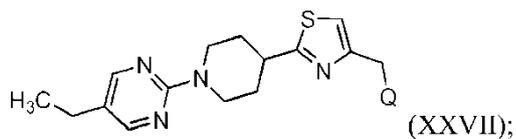
25

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXV) con un agente reductor para formar un compuesto de fórmula (XXVI)



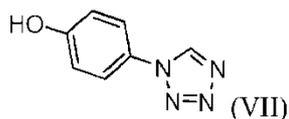
30

(c) convertir el compuesto de fórmula (XXVI) en un compuesto de fórmula (XXVII) en la que Q es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OS(O)CF<sub>3</sub>.



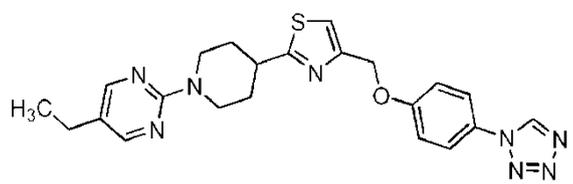
(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de fórmula (VII)

5



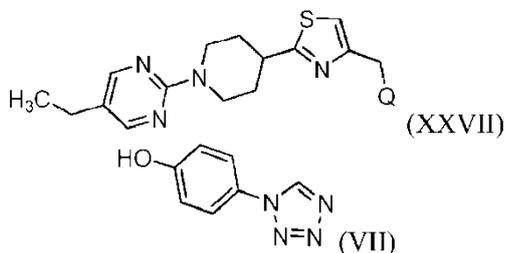
para formar 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

10 En una realización se proporciona un procedimiento de preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina



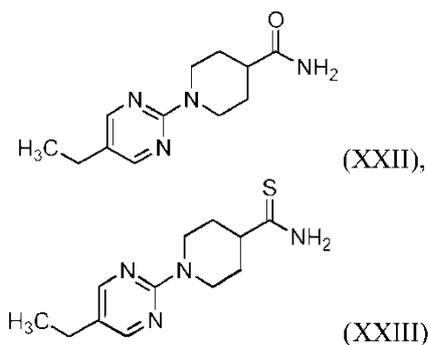
15 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (XXVII) en la que Q es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OS(O)CF<sub>3</sub> con un compuesto de fórmula (VII) en presencia de base, por ejemplo, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaH.

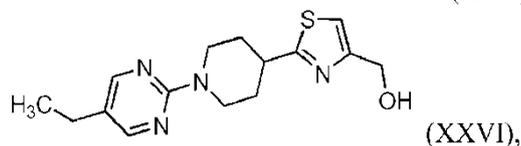
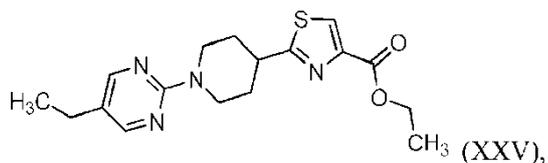
20



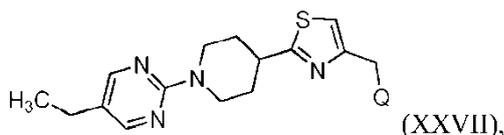
En algunos aspectos se proporciona un compuesto intermedio para su uso en la preparación de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina seleccionado del grupo que consiste en

25





y



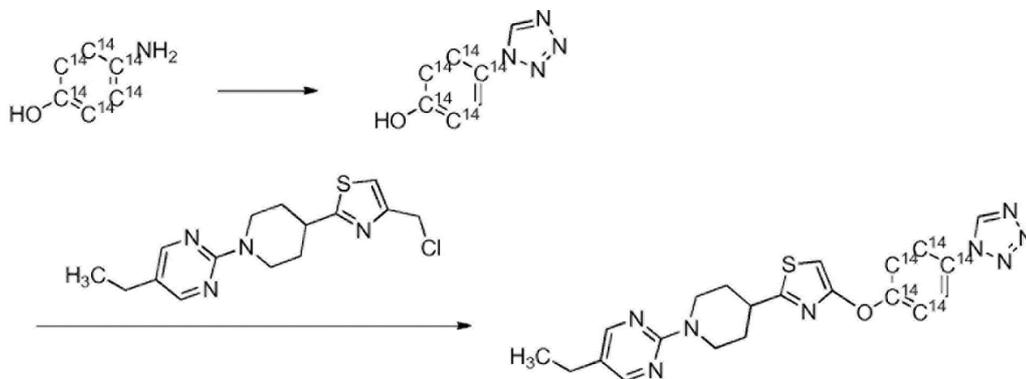
5

en las que Q es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y OS(O)CF<sub>3</sub>.

10

En otras realizaciones, se proporciona 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina que tiene marcaje con el isótopo carbono 14 alrededor de los átomos de carbono en el anillo de fenilo. El compuesto marcado puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema a partir de clorhidrato de <sup>14</sup>C(U)-4-aminofenol comercialmente disponible (Archemi 1-800-331-6661, ARC-545):

**Esquema 1**



15

### Composiciones y procedimientos de tratamiento

20

La presente invención puede usarse en procedimientos de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo I, diabetes de tipo II y síndrome metabólico. El procedimiento comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la presente invención.

25

Se proporcionan procedimientos de aumento de los niveles intracelulares de Ca<sup>2+</sup> en una célula que expresa GPR119. El procedimiento comprende exponer una célula que expresa GPR119 a una formulación farmacéutica de la invención. Los niveles de Ca<sup>2+</sup> pueden ser determinados por procedimientos conocidos en la técnica.

30

La célula que expresa GPR119 es una célula pancreática, una célula de los islotes, o una célula beta, una célula endocrina intestinal, una célula L o una célula K.

La invención puede usarse en un procedimiento de estimulación de la producción de insulina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una formulación

farmacéutica de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, se produce insulina por las células beta. Se conocen en la técnica procedimientos por los que un experto puede medir la secreción de insulina en animales de laboratorio en respuesta a la administración de una formulación farmacéutica de la invención.

5 La invención puede usarse en un procedimiento de estimulación de la secreción de insulina en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de una formulación farmacéutica al sujeto, la insulina es secretada en la corriente sanguínea por las células beta.

10 La invención puede usarse en un procedimiento de estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la invención al mamífero. Después de la administración al sujeto, la insulina es secretada en la corriente sanguínea por las células beta en un modo dependiente de glucosa. Se conocen en la técnica procedimientos que muestran los efectos reductores de la glucosa en sangre de las formulaciones farmacéuticas de la invención.

15 La invención puede usarse en procedimientos de reducción de la glucosa en sangre en un mamífero, preferentemente un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de una formulación farmacéutica al sujeto, se reducen los niveles de glucosa en sangre. En una realización, la glucosa en sangre en un mamífero se reduce aproximadamente el 5 % o más, o aproximadamente el 15 % o más, o aproximadamente el 25 % o más, o aproximadamente el 35 % o más, o aproximadamente el 45 % o más, o aproximadamente el 50 % o más, o aproximadamente el 60 % o más, o aproximadamente el 70 % o más, o aproximadamente el 75 % o más, o aproximadamente el 80 % o más, o aproximadamente el 85 % o más, o aproximadamente el 90 % o más.

20 El procedimiento puede comprender además etapas para medir los niveles de glucosa en sangre antes y después de la administración de una formulación farmacéutica de la invención. Los niveles de glucosa en sangre son fácilmente medidos por numerosos dispositivos de monitorización de glucosa comercialmente disponibles que miden la glucosa en sangre a partir de muestras de sangre u orina. La glucosa en sangre también puede medirse por glucómetros comercialmente disponibles que no requieren muestras de sangre u orina. Se conocen en la técnica procedimientos que enseñan cómo medir las mejoras en los parámetros de la diabetes, que incluyen monitorizar glucosa en sangre.

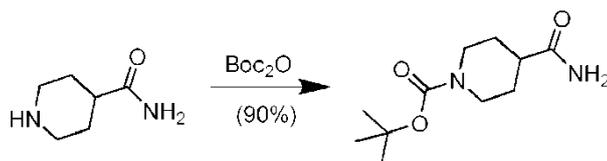
30 La invención puede usarse en un procedimiento de estimulación de la producción de incretinas en un mamífero, en particular un ser humano. El procedimiento comprende administrar una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de una formulación farmacéutica al sujeto, se produce péptido 1 similar al glucagón y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa por las células endocrinas intestinales. Se conocen en la técnica procedimientos por los que un experto puede medir la producción de incretinas en animales de laboratorio en respuesta a la administración de una formulación farmacéutica de la invención.

35 La presente invención se describirá en más detalle por los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que estos ejemplos se dan solo para fin ilustrativo y no debe interpretarse que limiten el alcance de la presente invención.

### Ejemplos

45 La presente invención se describirá en más detalle por los siguientes ejemplos. Debe entenderse, sin embargo, que estos ejemplos se dan solo para fin ilustrativo y no debe interpretarse que limiten el alcance de la presente invención.

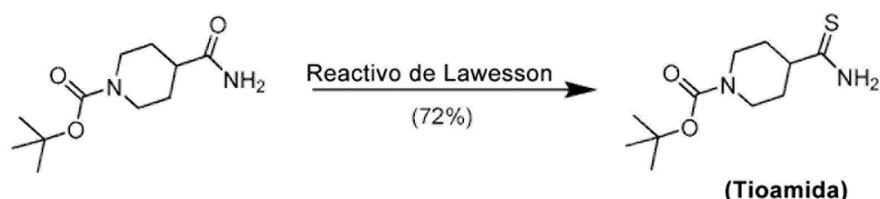
#### Ejemplo 1: Éster terc-butílico del ácido 4-carbamoil-piperidin-1-carboxílico



A una suspensión de isonipecotamida (255 g, 1,99 moles) y 4-dimetilamino-piridina (204 mg, 1,82 moles) en cloruro de metileno (1500 ml) en un matraz de tres bocas de 5 litros se añadió una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (502 g, 2,30 moles, 1,15 eq.) en cloruro de metileno (500 ml) gota a gota a temperatura ambiente con agitación mecánica. Se alcanzó una disolución transparente al final de la adición. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos más horas, la disolución se lavó con disolución acuosa de ácido fosfórico (2,5 % en v/v, 500 ml), agua (500 ml), disolución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico (500 ml) y 10 % de salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Durante el transcurso de la eliminación del cloruro de metileno, se añadieron acetato de etilo (100 ml) y heptano (200 ml). Después de eliminar el cloruro de metileno, el sólido blanco formado se filtró, se lavó con hexano y se secó dando 414 g (95 %) de producto.

CCF: diclorometano-metanol 90:10, Rf (producto) = 0,28; Rf (material de partida) = línea base, positivo para yodo.

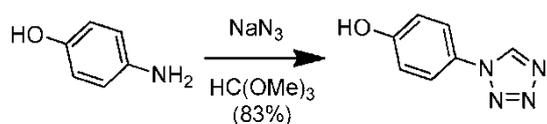
### Ejemplo 2: Éster *terc*-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico



A una suspensión de éster *terc*-butílico del ácido 4-carbamoyl-piperidin-1-carboxílico (288 g, 1,26 moles) en dimetoxietano (2000 ml) y cloruro de metileno (800 ml) en un matraz de tres bocas de 5 litros se añadió reactivo de Lawesson (255 g, 0,63 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 min. Por comprobación por CCF no quedó material de partida. Los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1500 ml), y se lavó con disolución acuosa semisaturada de carbonato de potasio (500 ml cada vez, dos veces), 50 % de salmuera (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para secarse. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo (1000 ml) y se filtró en caliente para eliminar material blanco insoluble. A la disolución se añadió heptano (300 ml). Después de eliminar la mayoría del acetato de etilo, el sólido formado se filtró, se lavó con hexano-éter (1:1) y se secó dando 252 g (82 %) de producto.

CCF: diclorometano-metanol 90:10, Rf (producto) = 0,37, UV y positivo para yodo; Rf (material de partida) = 0,28, positivo para yodo.

### Ejemplo 3a: 4-Tetrazo-1-il-fenol



A un matraz de una boca de 2 litros bajo aire, sumergido en un baño de aceite y provisto de un condensador de reflujo, se añadió 4-aminofenol (50 g, 0,459 moles), ácido acético (500 ml), azida de sodio (41,7 g, 0,642 moles) y ortoformiato de trimetilo (70 ml, 68 g, 0,642 moles). La mezcla se agitó a 60 °C (baño de aceite) durante una hora y entonces se sometió a reflujo (baño de aceite, 100 °C) durante 3 horas. Se formó una disolución transparente durante el reflujo. La temperatura de disolución se redujo a 80 °C (baño de aceite) y se añadió lentamente agua (300 ml). La temperatura de la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido formado durante la noche se filtró y se secó dando 61,7 g (83 %) de producto como primer cultivo.

CCF: hexano-acetato de etilo 50:50, Rf (producto) = 0,28; Rf (material de partida) = 0,23, UV y positivo para yodo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>3</sub>COD), δ 9,58 (s, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 2H) ppm.

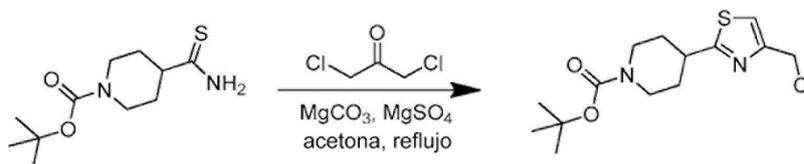
Procedimiento modificado: Las reacciones se llevaron a cabo a 1,5 veces de la escala anteriormente mencionada. Se cargó un matraz de 2 litros bajo aire con ácido acético, seguido de 4-aminofenol, azida de sodio y ortoformiato de trimetilo con agitación a temperatura ambiente. El matraz se provió de una trampa para evitar proyección y se calentó a 100 °C (baño de aceite) durante el transcurso de 1 a 1,5 horas. Empezó a precipitar sólido y la temperatura

de la mezcla se redujo a 80 °C. Se añadió agua y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó dando el producto deseado (>88 % de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>3</sub>COD), δ 9,58 (s, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 2H) ppm.

5

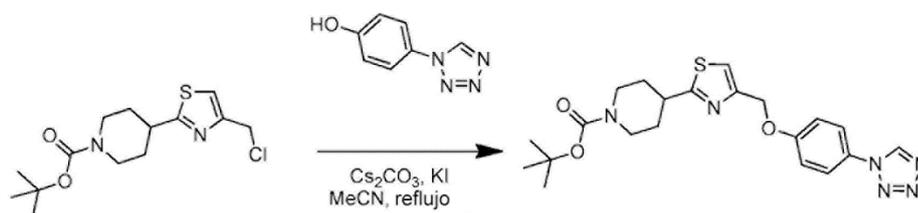
### Ejemplo 3b



10 A un matraz de 500 ml bajo aire, sumergido en un baño de aceite y un condensador, se añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (29 g, 120 mmoles), acetona (300 ml) MgSO<sub>4</sub> (21,6 g, 180 mmoles) y MgCO<sub>3</sub> (10 g, 120 mmoles), 1,3-dicloroacetona (19,8 g, 156 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió y se filtró a través de Celite. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se redisolvió con EtOAc (500 ml). La disolución resultante se lavó sucesivamente con 5 % de NaHSO<sub>3</sub> (dos veces), NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. Después de secar (NaSO<sub>4</sub>), el disolvente se eliminó para proporcionar 35 g del compuesto del título

15 como un aceite amarillo claro. El aceite se convirtió en sólido oscuro después de reposar a temperatura ambiente. El color pudo eliminarse por carbón vegetal activado. La pureza mejoró del 92 % al 96 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 (1H, s), 4,67 (2H, s), 4,20 (2H, a), 3,16 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,09 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,47 (9H, s).

### Ejemplo 4



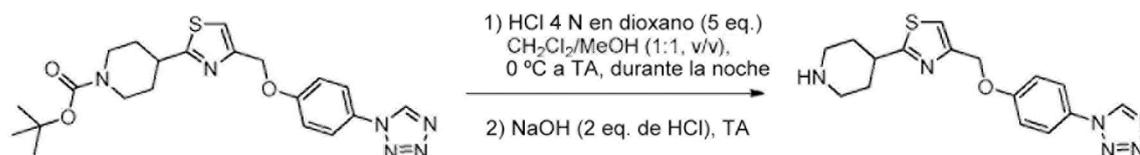
25 Se calentó a reflujo una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-clorometil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (35 g, 0,11 moles), 4-tetrazol-1-il-fenol (21,4 g, 0,132 moles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 g, 0,132 moles), KI (1,8 g, 11 mmoles) en acetonitrilo (400 ml) durante la noche. Después de enfriarse, el sólido se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con 5 % de NaOH acuoso (3 veces), agua y salmuera. Después de secar (NaSO<sub>4</sub>), el disolvente se eliminó. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo. La disolución resultante se calentó con carbón vegetal activado y se filtró a través de una

30 almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por recristalización en EtOAc/hexano proporcionando 37 g de producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,22 (2H, s), 4,2 (2H, a), 3,17 (1H, m), 2,87 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,46 (9H, s).

35

### Ejemplo 5

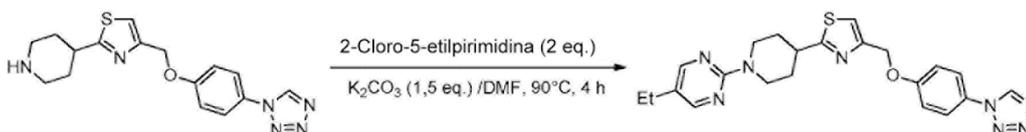


A un matraz de 3 bocas de 3 l bajo N<sub>2</sub> provisto de un embudo de adición, se añadieron 400 ml de cloruro de metileno anhidro (calidad de agua baja de J.T. Baker; el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> facilitará la solubilidad del sustrato) y 115,59 g de sustrato de carbamato de *t*-butilo (0,26 moles) en una porción. Después de agitar a TA durante 2~5 minutos, a la disolución casi transparente resultante se añadieron 400 ml de metanol (calidad para HPLC de J.T. Baker). La disolución marrón claro resultante se enfrió a 0-4 °C (temperatura del baño de agua con hielo) con agitación, y entonces se añadieron gota a gota 330 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,32 moles, 5 eq.) durante 30 minutos. Se retiró el baño de agua con hielo, y la disolución homogénea marrón resultante se agitó a TA durante la noche (15 horas). Se necesitaron al menos 7 horas para completar la reacción. La mezcla de reacción se tomó en alícuotas y se extinguió en NaOH 2 N, y luego se extrajo con EtOAc. RMN <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Picos de diagnóstico: producto libre de amina δ 7,63 (s, 1H); material de partida (sustrato) δ 7,66 (s, 1H). Normalmente, la conversión se estimó mediante la integral de las señales en cursiva: 4 h, 80 % de conversión; 6 h, 95 % de conversión. La disolución de reacción se dejó enfriar a 10 °C (temp del baño de agua con hielo), y entonces se añadió gota a gota una disolución de 15 % (peso/volumen) de NaOH (705 ml; 2,64 moles, se usaron 2 eq. de HCl) en ~500 ml de agua durante 15 minutos (se usó NaOH ac. diluido al 15 % para garantizar la no precipitación (sal inorgánica) en la fase orgánica). Se observó rotura de fase inmediata cuando la agitación se detuvo dando una fase acuosa marrón encima y una fase orgánica amarilla pálida en el fondo. Se recogió la fase orgánica, y la fase acuosa restante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se aclararon con 500 ml de agua y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar a vacío la mayoría de los disolventes, empezó la precipitación. A esta mezcla amarilla pálida se añadieron 500 ml de heptano dando una suspensión amarilla pálida. El precipitado resultante se recogió en un embudo de filtración, y se eliminaron las aguas madre. Los sólidos combinados se aclararon con heptano (200 ml). Después de secar al aire durante la noche, se obtuvieron 84,1 g (94 % de rendimiento) de amina libre como un sólido blanco o blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,98 (1H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 8,0 Hz), 5,20 (2H, s), 3,05 (1H, m), 2,97 (2H, m), 2,56 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,55 (2H, m) ppm.

En lugar de usar HCl, si la reacción se trató con 5 eq. de TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a TA, se generarían ~50 % de un subproducto desconocido que puede observarse tomando un RMN <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>: Picos de diagnóstico δ 7,45 (1H, s), 6,61 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 6,44 (2H, d, *J* = 8,8 Hz), 4,89 (2H, s) ppm. El uso de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH como co-disolventes eliminará la formación de impurezas observadas con otros disolventes. El uso de 1,4-dioxano, 1,4-dioxano/metanol, o cloruro de metileno, producirá una minúscula cantidad de impureza detectable que puede observarse por RMN <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>: Picos de diagnóstico δ 6,82 (m), 6,56 (m), 4,99 (m) ppm. Esta impureza será llevada al producto final en la siguiente etapa, y no puede eliminarse por purificación mediante recristalización.

### 35 Ejemplo 6



A un matraz de 3 bocas de 3 l bajo N<sub>2</sub> se añadieron 105,7 g de amina libre en bruto (0,31 moles), 88,0 g de 2-cloro-5-etilpirimidina (0,62 moles, 2 eq.) en una porción, y luego 800 ml de DMF anhidra. Después de agitar a TA durante 1~2 minutos, a la disolución transparente resultante se añadieron 64,0 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (0,46 moles, 1,5 eq.) en una porción. El matraz se sumergió en un baño de aceite precalentado (90 °C, temperatura del baño de aceite), y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C (temperatura del baño de aceite) durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se tomó en alícuotas y se extinguió en agua/salmuera, y luego se extrajo con EtOAc. RMN <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Picos de diagnóstico: producto δ 7,66 (s, 1H); amina libre (material de partida) δ 7,63 (s, 1H); pirimidina δ 8,67 (s, 2H), DMF δ 7,03 (s, 1H). Normalmente, la conversión se estimó mediante la integral de las señales en cursiva. Se observó conversión completa entre 3 y 4 horas. El calentamiento prolongado (> 5 horas) produjo la formación de la impureza no identificada.

La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de 3 bocas de 5 l, y se dejó enfriar con agitación a TA con baño de agua con hielo. A la mezcla de reacción a TA con agitación se añadieron lentamente gota a gota vigorosamente (agitador mecánico) y aproximadamente 2000 ml de agua durante 30 minutos dando una suspensión blanquecina (la precipitación empezó cuando se añadieron ~500 ml de agua). Después de terminar la adición, la suspensión resultante se agitó a TA durante 10~15 minutos adicionales. Se filtró el precipitado blanquecino y entonces se aclaró con agua (250 ml x 2). Después de secar al aire durante la noche, se obtuvieron aproximadamente 387 g de sólido

blanquecino húmedo, y se redisolvió en 1500 ml de EtOAc calentando a 55 °C (temperatura interna de la disolución) durante aprox. 10 minutos. La disolución amarillo pálido resultante se lavó con agua (250 ml x 3) y agua/salmuera (200 ml/100 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Después de eliminar a vacío la mayoría de los disolventes, empezó la precipitación y entonces dio una suspensión blanquecina (quedaron ~500 ml de disolventes). El precipitado blanco resultante se recogió sobre un embudo de filtración, y se aclaró con EtOAc (300 ml x 2). Se mantuvieron las aguas de cristalización dando otra recristalización después, y el precipitado sobre el embudo de filtración se aclaró una vez más con 300 ml de heptano. Después de secar al aire, se obtuvieron 91,11 g de producto como un sólido blanco. Se eliminaron a vacío las aguas de cristalización (sin heptano) hasta que se formó una suspensión densa, y el precipitado resultante se filtró y se aclaró dos veces con EtOAc (100 ml x 2) y una vez con heptano (100 ml) dando otros 16,84 de producto como un sólido blanco. Rendimiento global 78 %.

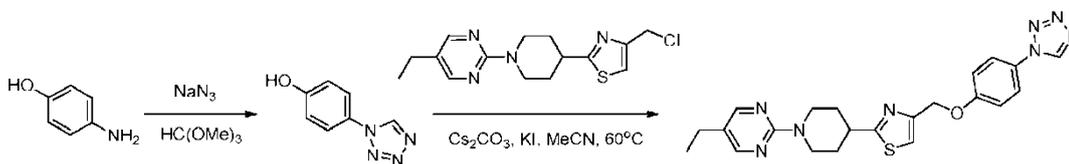
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,98 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,80 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, *J* = 6,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,43 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,07 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,11 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ppm. Se combinaron todas las aguas de cristalización restantes, y se concentraron a vacío dando 15,07 g de un sólido blanquecino que se purificaría por una recristalización más con EtOAc o cromatografía con 70 % de EtOAc/hexanos sobre gel de sílice.

Esta reacción también se intentó a pequeña escala (0,6 mmoles) a mayores concentraciones (0,6 M con 2 eq. de pirimidina y 1,2 M con 1,3 eq. de pirimidina).

Se trató amina libre (207 mg, 0,60 mmoles) a 90 °C con 178,3 mg de 2-cloro-5-etilpirimidina (2 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,5 eq.) en 1 ml de DMF (la concentración final de la amina libre es ~0,60 M). La reacción se completó en 2 horas. Sin embargo, la mezcla de reacción no fue homogénea al final debido a la precipitación de producto.

Se trató amina libre (212 mg, 0,62 mmoles) a 90 °C con 114,2 mg de 2-cloro-5-etilpirimidina (1,3 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (1,5 eq.) en 0,5 ml de DMF (la concentración final de la amina libre es ~1,2 M). La reacción se logró a ~85 % de conversión en 2 horas, y la mezcla de reacción no fue homogénea debido a la precipitación de producto. Se formó una cantidad significativa de los subproductos no identificados después de calentar a 90 °C durante 4 horas.

### Ejemplo 7



### 4-Tetrazol-1-il-fenol

A un tubo Kimax (25 x 150 mm) se añadieron 4-aminofenol (200 mg, 1,83 mmoles), azida de sodio (167 mg, 2,57 mg, 1,4 eq.), ácido acético (1 ml), 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado y ortoformiato de trimetilo (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó, y se calentó hasta 100 °C en un bloque térmico. Después de 100 °C durante 20 min, la temperatura se redujo a 80 °C, y se añadió agua (1 ml). Cuando la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, los líquidos se eliminaron usando pipeta. El sólido se lavó con agua (1 ml x 3) y heptano (1 ml), y se secó a vacío. El sólido blanco se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

CCF: hexano-acetato de etilo 50:50, Rf (producto) = 0,28; Rf (material de partida) = 0,23, UV y positivo para yodo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>3</sub>COD), δ 9,58 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, *J*=9,0 Hz, 2H) ppm.

Al mismo tubo de la reacción anterior (con el 4-tetrazol-1-il-fenol sintetizado dentro) se añadieron 2-[4-(4-clorometiltiazol-2-il)-piperidin-1-il]-5-etil-pirimidina (571-110, 532 mg, 1,65 mmoles), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (596 mg, 1,83 mmoles), KI (14 mg) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 10 horas (la reacción fue seguida de HPLC/EM).

Después de enfriarse, la mezcla de reacción se trató con acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sulfato de sodio anhidro, se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó en columna Combiflash de 40 g gel de sílice proporcionando 580 mg (70 % de rendimiento en dos etapas) de producto deseado como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,98 (1H, s), 8,24 (2H, s), 7,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,20 (2H, s), 4,67 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,01 (2H, m), 2,43 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,07 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. EM (ESI), m/z 449.

### 5 Ejemplo 8: Formulaciones de extrusión del fundido

Se prepararon formulaciones de dispersión sólida usando la prensa extrusora Leistritz de 16 mm, examinando el efecto del tipo de polímero, carga de fármaco y temperatura de procesamiento sobre los atributos de producto críticos de las dispersiones sólidas de Compuesto A. Condiciones de ejemplificación de las variables de proceso y formulación se presentan en la **tabla 1**.

**Tabla 1.**  
**Parámetros de procesamiento usados para la producción de formulaciones de dispersión sólida de Compuesto A por extrusión del fundido en la prensa extrusora de 16 mm**

Formulación	Carga (mg/g)	Polímero	Temperatura del cilindro (°C)	Velocidad del husillo (rpm)
1	250	HPMCAS-MF	125	250
2	250	Eudragit® E PO	125	250
3	250	Kollidon® VA 64	125	250
4	250	Eudragit® L100-55	160	100-250
5	400	Kollidon® VA 64	130	250
6	400	Eudragit® E PO	130	250

HPMCAS-MF indica acetato-succinato de hipromelosa de calidad M suministrado como un polvo fino

Se examinaron formulaciones de dispersión sólida del Compuesto A en Eudragit® E PO (Formulación 2) y Kollidon® VA 64 (Formulación 3) para el comportamiento de disolución en condiciones de concentración no constante para evaluar el potenciamiento de la biodisponibilidad oral. Se realizaron estudios en tres preparaciones de medio diferentes, que incluyen: líquido gástrico simulado, líquido intestinal simulado en estado alimentado y líquido intestinal simulado en estado en ayunas, que se presentan en la **tabla 2**, **tabla 3** y **tabla 4** y **figura 1**, **figura 2** y **figura 3**.

**Tabla 2.**  
**Rendimiento de disolución de concentración no constante de formulaciones extruidas del fundido del Compuesto A probadas en líquido gástrico simulado**

Formulación	Compuesto A cristalino	Extruído de Compuesto A en Eudragit® VA 64, 250 mg/g	Extruído de Compuesto A en Kollidon® VA 64, 250 mg/g
C <sub>máx</sub> (mg/ml)	0,247	1,547	1,307
T <sub>máx</sub> (h)	2	0,08	0,5
ABC <sub>0-2h</sub> (mg*h/ml)	0,321	2,484	2,454
ABC <sub>0-4h</sub> (mg*h/ml)	0,727	4,931	5,021
ABC <sub>0-24h</sub> (mg*h/ml)	4,494	27,324	29,714

**Tabla 3.**  
**Rendimiento de disolución de concentración no constante de composiciones extruidas del fundido de Compuesto A probadas en líquido intestinal simulado en estado alimentado**

Formulación	Compuesto A cristalino	Extruído de Compuesto A en Eudragit® VA 64, 250 mg/g	Extruído de Compuesto A en Kollidon® VA 64, 250 mg/g
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	60,182	71,649	188,372
T <sub>máx</sub> (h)	2	24	4
ABC <sub>0-2h</sub> (µg*h/ml)	100,045	91,584	307,367
ABC <sub>0-4h</sub> (µg*h/ml)	211,597	220,744	667,833
ABC <sub>0-24h</sub> (µg*h/ml)	1148,003	1631,674	4294,733

**Tabla 4.**  
**Rendimiento de disolución de concentración no constante de composiciones extruidas del fundido de Compuesto A probadas en líquido intestinal simulado en estado en ayunas**

Formulación	Compuesto A cristalino	Extruido de Compuesto A en Eudragit® VA 64, 250 mg/g	Extruido de Compuesto A en Kollidon® VA 64, 250 mg/g
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	29,891	10,122	38,858
T <sub>máx</sub> (h)	0,50	0,08	0,50
ABC <sub>0-2h</sub> (µg*h/ml)	51,205	9,964	71,508
ABC <sub>0-4h</sub> (µg*h/ml)	103,281	16,145	143,005
ABC <sub>0-24h</sub> (µg*h/ml)	434,380	71,762	768,998

#### 5 Ejemplo 9: Formulación de dispersión secada por pulverización con 25 % de Compuesto A

El proceso de secado por pulverización incluye la preparación de la disolución de pulverización para disolver el Compuesto A y acetato-ftalato de celulosa (CAP), secado por pulverización para formar el polvo de dispersión secada por pulverización (SDD) y secado secundario del polvo de SDD para eliminar el disolvente residual. La **figura 4** proporciona una visión general del proceso usado para fabricar la formulación de SDD de 25 % que contiene 250 mg/g de Compuesto A y 750 mg/g de CAP (denominada SDD de 25 % de Compuesto A:CAP) en una secadora por pulverización PSD-1.

**Preparación de disolución por pulverización:** Durante la preparación de la disolución por pulverización, la temperatura de la disolución se mantiene a temperatura ambiente pero por encima de 20 °C para garantizar la solubilidad del Compuesto A. Después de añadir el Compuesto A a la acetona, la disolución se mezcla durante al menos una hora, hasta que se disuelve completamente el Compuesto A cristalino. Entonces se añade CAP a la disolución y se mezcla durante al menos una hora hasta que se disuelve completamente CAP. La disolución por pulverización contiene 1,25 % de Compuesto A, 3,75 % de CAP y 95 % de acetona.

**Secado por pulverización:** Se dividen las condiciones de secado por pulverización en fases de procesamiento de precalentamiento, calentamiento/apagado y disolución de alimentación. Durante la fase de calentamiento se pulveriza acetona pura para equilibrar térmicamente la secadora por pulverización. Durante la fase de procesamiento de disolución de alimentación se pulveriza la disolución de pulverización de Compuesto A:CAP.

Las condiciones de operación para las tres fases se resumen en la **tabla 5**.

**Tabla 5.**  
**Condiciones de secado por pulverización para la fabricación de SDD de 25 % de Compuesto A:CAP**

Proceso	Parámetros de proceso	Objetivo	Intervalo del objetivo
(A) Precalentamiento	Flujo de gas secante de nitrógeno	1850 g/min	1550 a 2150 g/min
	T <sub>entrada</sub>	125 °C	115 °C a 135 °C
(B) Calentamiento/apagado	Flujo de gas secante de nitrógeno	1850 g/min	1550 a 2150 g/min
	T <sub>entrada</sub>	125 °C	115 °C a 135 °C
	T <sub>salida</sub>	47 °C	42 °C a 52 °C
	Presión de atomización de acetona	295 psi	195 a 395 psi
	Tasa de alimentación de acetona	195 g/min	160 a 200 g/min
(C) Procesamiento de disolución de alimentación	Flujo de gas secante de nitrógeno	1850 g/min	1550 a 2150 g/min
	T <sub>entrada</sub>	125 °C	115 °C a 135 °C
	T <sub>salida</sub>	45 °C	40 °C a 50 °C
	Presión de atomización de la disolución	315 psi	215 a 415 psi
	Tasa de alimentación de la disolución	215 g/min	200 a 230 g/min

En una realización, las condiciones de secado por pulverización son:

- boquilla de presión: SK 76-16
- temperatura de entrada del gas secante (T<sub>entrada</sub>): 125 °C ± 10 °C,

- temperatura de salida de la secadora ( $T_{\text{salida}}$ ):  $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,
- flujo de gas secante nitrógeno:  $1850 \pm 300\text{ g/min}$
- tasa de alimentación de la disolución:  $215 \pm 15\text{ g/min}$
- presión de atomización:  $315 \pm 100\text{ psig}$
- 5 • recogida de producto: ciclón de 6 pulgadas (15,2 cm) de diámetro interno
- filtro de alimentación de la disolución:  $\leq 230\text{ }\mu\text{m}$

10 **Secado secundario:** El polvo de SDD se extiende uniformemente sobre bandejas abiertas y se dispone en una secadora de bandejas y se seca durante la noche para eliminar la acetona residual (control en el proceso: acetona residual  $< 0,2\%$ ). Los parámetros de secado se enumeran a continuación:

- Tipo de secadora de bandejas: Convección
- Temperatura de la secadora de bandejas:  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Humedad relativa de la secadora de bandejas (HR): 15 % al 30 % de HR  $\pm 15\%$
- 15 • Tiempo de secado: 24 h
- Profundidad del lecho:  $\leq 2,5\text{ cm}$

20 La **figura 5** ilustra el contenido de acetona residual en función del tiempo de secado en las bandeja a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}/30\%$  de HR para SDD de 25 % de Compuesto A:CAP basado en el análisis de cromatografía de gases (CG) del espacio de cabeza en condiciones que tienen una profundidad de lecho de la secadora de bandejas igual o inferior a 2,5 cm.

25 En un ejemplo, se formó una disolución de pulverización que contenía 1,25 % en peso de Compuesto A, 3,75 % en peso de CAP y 95 % de acetona del siguiente modo. Se añadió el Compuesto A a acetona en un tanque de disolución de acero inoxidable con un mezcladora montada encima, y se mezcló durante al menos 1 hora. A continuación, se añadió CAP directamente a esta mezcla, y la mezcla se agitó durante al menos una hora adicional. La mezcla resultante tuvo una ligera turbidez después de que la cantidad de polímero entera se hubiera añadido. Esta mezcla se filtró entonces pasándola a través de un filtro con un tamaño de malla de  $230\text{ }\mu\text{m}$  para eliminar cualquier material insoluble grande de la mezcla, formando así la disolución de pulverización.

30 Entonces se formó la dispersión de secado por pulverización usando el siguiente procedimiento. Se bombeó la disolución de pulverización a un secadora por pulverización (Niro tipo XP Portable Spray-Dryer con un Liquid-Feed Process Vessel [PSD-1]) equipada con un atomizador de presión con giro (Spraying Systems Pressure Nozzle and Body (SK 76-16)). Se equipó PSD-1 con un extensión de cámara de 9 pulgadas (22,9 cm) para aumentar la longitud vertical de la secadora. La secadora por pulverización también se equipó con una placa difusora que tenía un 1 % de área abierta para dirigir el flujo del gas secante y minimizar la recirculación de producto dentro de la secadora de pulverización. La boquilla se asienta con la placa difusora durante la operación. La disolución de pulverización se bombeó a la secadora por pulverización a aproximadamente  $215\text{ gm/min}$  a una presión de aproximadamente 315 psig. Se hizo circular gas secante (por ejemplo, nitrógeno) a través de la placa difusora a una temperatura de entrada de aproximadamente  $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El disolvente evaporado y el gas secante húmedo salieron de la secadora por pulverización a una temperatura de  $45 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La SDD formada por este proceso se recogió en un ciclón.

35 También se prepararon dispersiones no cristalinas sólidas de 10 o 25 % de Compuesto A con HPMCAS-MG.

45 El almacenamiento a largo plazo de SDD puede estar en un promedio de  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  (por ejemplo, de  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) en bolsas dobles de polietileno de baja densidad (LDPE) dentro de los tambores de HDPE con desecante entre las dos bolsas. La SDD puede almacenarse a corto plazo, por ejemplo, 1 semana, a temperatura ambiente y humedad (por ejemplo,  $25\text{ }^{\circ}\text{C}/60\%$  de HR).

## 50 **Ejemplo 10: Análisis *in vitro* de la formulación de dispersión secada por pulverización con 25 % de Compuesto A**

### **1. Propiedades físicas**

55 La **tabla 6** enumera las propiedades físicas generales de una SDD de 25 % de Compuesto A:CAP fabricada a partir de una disolución de acetona.

**Tabla 6.**  
**Propiedades físicas de SDD de 25 % de Compuesto A:CAP**

Parámetro	Valor
Morfología	Esferas colapsadas suaves
Aspecto	Polvo blanco
Diámetro de partícula medio volumétrico D(4,3) (µm)	25
DV <sub>10</sub> , DV <sub>50</sub> , DV <sub>90</sub> *(µm)	8, 22, 48
Alcance (DV <sub>90</sub> -DV <sub>10</sub> )/DV <sub>50</sub>	1,9
Volumen específico aparente (cm <sup>3</sup> /g)	7,5
Volumen específico relativo (cm <sup>3</sup> /g)	3,7
Temperatura de transición vítrea (T <sub>g</sub> ) (°C)	114
Cristalinidad	No cristalino
* 10 % en vol. de las partículas tienen un diámetro que es más pequeño de D <sub>10</sub> ; 50 % en vol. de las partículas tienen un diámetro que es más pequeño de D <sub>50</sub> , y 90 % en vol. de las partículas tienen un diámetro que es más pequeño de D <sub>90</sub> .	

## 2. Potencia/pureza

5 La potencia y pureza de SDD se evaluaron por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), que indicó que SDD preparada a partir de una disolución de acetona no cambió significativamente la pureza del Compuesto A y la potencia fue similar a la potencia teórica de formulación.

## 10 3. Rendimiento de la disolución

Se evaluó el rendimiento *in vitro* usando una prueba de disolución *in vitro* realizada a una C<sub>máx</sub> teórica de 200 µg/ml de Compuesto A en NaTC/POPC en PBS (pH 6,5), en la que C<sub>máx</sub> es la concentración máxima observada; NaTC/POPC es 3,7/1 de taurocolato de sodio/l-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina y PBS es disolución de tampón fosfato. Se pesaron muestras, se disolvieron en el sistema tampón, se centrifugaron y el sobrenadante se analizó por HPLC a 10, 20, 40 y 90 minutos.

20 Las **tablas 7a** y **7b** y la **figura 6** comparan el rendimiento de la disolución *in vitro* de SDD de Compuesto A:CAP con el de cristalino del Compuesto A, HPMCAS-MG y HPMCAS-HG. Como la figura muestra, la C<sub>máx</sub> y ABC<sub>0-90</sub> (área bajo la curva durante 90 minutos) de la SDD fueron más de 6 veces superiores a aquellos de cristalino de Compuesto A.

**Tabla 7a**

Formulación probada	C <sub>máx</sub> (µg/ml de Compuesto A)	ABC <sub>0-90</sub> (µg*min/ml)
SDD de 25 % de Compuesto A:CAP	73	5,850
Compuesto A cristalino	12	950

**Tabla 7b**

(Líquido gástrico simulado)

Muestra	Polímero	Dosis (µg/ml)	C <sub>máx90</sub> (µg/ml)	ABC <sub>90</sub> (min*µg/ml)
25 % de dispersión	HPMCAS-MG	200	29	3600
25 % de dispersión	HPMCAS-HG	200	25	3700
10 % de dispersión	HPMCAS-HG	200	26	4700
Cristalina	---	200	8	1000
Las concentraciones de Compuesto A obtenidas en estas muestras se usaron para determinar la máxima concentración de Compuesto A ("C <sub>máx90</sub> ") y el área bajo la curva de concentración frente a tiempo ("ABC <sub>90</sub> ") durante los noventa minutos iniciales.				

## Ejemplo 11: Rendimiento *in vivo*

30 Se realizó la prueba *in vivo* en perros macho para comparar la exposición sistémica de SDD de 25 % de Compuesto A:CAP (n=2) con la del compuesto cristalino A (n=2). Como se muestra en la tabla 8, la SDD de 25 % de Compuesto A:CAP proporcionó una exposición sistémica potenciada con respecto al fármaco cristalino a granel en perros *beagle* macho administrados con 10 mg/kg y 200 mg/kg de Compuesto A por vía oral.

**Tabla 8.**  
**Resultados *in vivo* para SDD de 25 % de Compuesto A:CAP y cristales de Compuesto A micronizados**

Dosis	Cristalina		SDD		Potenciamiento de SDD/cristalino	
	ABC <sub>0-24h</sub> (µg*h/ml)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	ABC <sub>0-24h</sub> (µg*h/ml)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	ABC	C <sub>máx</sub>
10 mg/kg	3,9	0,56	13,9	2,24	3,6x	4,0x
200 mg/kg	17	2	216	11,8	12,7x	5,9x

### Ejemplo 12: Comprimidos

5 La fabricación de comprimidos incluye mezclar la SDD y excipientes intragranulares para formar una mezcla uniforme, granular en seco para formar gránulos fluidos, mezclar excipientes extragranulares proporcionando funcionalidad de formación de comprimidos adicional, comprimir los comprimidos para formar dosificaciones unitarias y recubrir con película para proporcionar un recubrimiento opaco blanco. Los excipientes usados en los comprimidos de 25 y 100 mg se muestran en las **tablas 9 y 10**, respectivamente. Se usó una cantidad suficiente de la dispersión sólida de Compuesto A para proporcionar 25 mg del compuesto en el comprimido de 25 mg, y se usó una cantidad suficiente de la dispersión sólida de Compuesto A para proporcionar 100 mg del compuesto en el comprimido de 100 mg. La **figura 7** proporciona una visión general del proceso de fabricación para los comprimidos de 25 mg sin recubrir. La **figura 8** proporciona una visión general del proceso de fabricación para los comprimidos de 100 mg sin recubrir.

**Tabla 9.**

Composición de comprimido de 25 mg
Compuesto A
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101, FMC); intragranular
Lactosa monohidratada, modificada secada por pulverización (316 FastFlo, Foremost); intragranular
Crospovidona (Polyplasdone XL, ISP); intragranular
Estearato de magnesio (de fuente vegetal); intragranular
Crospovidona (Polyplasdone XL, ISP); extragranular
Lactosa monohidratada, modificada secada por pulverización (316 FastFlo, Foremost); extragranular
Celulosa microcristalina (Avicel PH-200, FMC); extragranular
Dióxido de sílice coloidal (Cab-O-Sil M5P, Cabot); extragranular
Estearato de magnesio (de fuente vegetal); extragranular

**Tabla 10.**

Composición de comprimido de 100 mg
Componente
Compuesto A
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101, FMC); intragranular
Lactosa monohidratada, modificada secada por pulverización (316 FastFlo, Foremost); intragranular
Crospovidona (Polyplasdone XL, ISP); intragranular
Estearato de magnesio (de fuente vegetal); intragranular
Dióxido de sílice coloidal (Cab-O-Sil M5P, Cabot); extragranular
Estearato de magnesio (de fuente vegetal); extragranular

20 Se usa el mismo proceso de mezcla y granulación en seco para los comprimidos activos de 25 mg y 100 mg (es decir, se usa una "granulación común" para ambas concentraciones de comprimido). Los comprimidos no recubiertos de 25 y 100 mg pueden tener tamaño, forma y peso idénticos. Opcionalmente, los comprimidos de 25 mg y 100 mg pueden recubrirse usando composiciones de recubrimiento de película muy conocidas para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, Opadry II (85F18378 blanca, Colorcon) y agua purificada.

### Granulación en seco

El proceso de granulación en seco se lleva a cabo del siguiente modo:

1. Se desagrupan los excipientes intragranulares pasando a través de un molino de cono de bajo cizallamiento.
2. Se añaden los excipientes desagrupados, y la SDD de 25 % de Compuesto A:CAP, a la mezcladora de contenedor y se mezclan.
3. Se tamiza a mano el estearato de magnesio con una porción de la mezcla de la etapa 2 en la mezcladora de contenedor y se mezcla.
4. Se descarga la mezcla de la mezcladora y se compacta por rodillo. Se establecen los parámetros del compactador de rodillo proporcionando material compactado por rodillo con una fracción de sólidos (un parámetro de densidad relativo sin unidad) de 0,63. Esto se asegura por una medición en el proceso.
5. Se granula el material compactado por rodillo pasando a través de un molino de tamiz oscilante de 0,8 mm. La granulación de la etapa 5 se llama "Granulación común" y se usa para fabricar tanto los comprimidos activos de 25 como de 100 mg.

La mezcla final extragranular y la compresión de comprimidos se llevan a cabo del siguiente modo:

1. Se calculan las cantidades requeridas de excipientes extragranulares.
2. Para los comprimidos activos de 25 mg solo, la granulación, se añaden la lactosa extragranular y celulosa microcristalina extragranular a la mezcladora de recipiente y se mezclan.
3. Se tamiza a mano el dióxido de sílice coloidal con una porción de la mezcla de la etapa 2 en mezcladora de contenedor y se mezclan.
4. Se tamiza a mano el estearato de magnesio con una porción de la mezcla de la etapa 3 en la mezcladora de contenedor y se mezclan.
5. Se descarga el polvo de la mezcladora y se comprime en comprimidos de 800 mg de peso total usando una prensa de comprimidos giratoria. El peso de comprimido, distribución de peso de comprimido y dureza de comprimido se ajustan durante la puesta en marcha y se monitorizan a intervalos cronometrados durante la compresión para asegurar que se cumplen los atributos de producto.
6. Se desempolvan los comprimidos, se pasan a través de un detector de metales y se guardan en bolsas dobles de polietileno en tambores.

Controles en proceso de la preparación de comprimidos:

**Formación de comprimidos - Granulación en seco:** Fracción de sólido (Densidad de granulación relativa):  $0,63 \pm 0,03$  (adimensional).

**Formación de comprimidos - Compresión:**

- **Aspecto:** Ausencia de defectos visuales
- **Peso de comprimido medio:** Intervalo de trabajo  $\pm 3$  % del objetivo, Intervalo de alerta  $\pm 6$  % del objetivo
- **Uniformidad de peso:**  $< 4$  % de RSD
- **Dureza del comprimido:** Intervalo de trabajo 18 - 22 kP, Intervalo de alerta 16 - 24 kP.

En un ejemplo particular, se desagruparon crospovidona, lactosa monohidratada y celulosa microcristalina usando un Comil 197 equipado con un tamiz de 0,032 pulgadas (0,8 mm) (032R) y hélice 1601. La dispersión de secado por pulverización se añadió a la mezcla desagrupada y se mezcló usando una mezcladora de carcasa doble PK, seguido de la adición y mezcla del estearato de magnesio, para formar la mezcla intragranular. A continuación, la mezcla intragranular se compactó con rodillos y se trituró en gránulos usando un Gerteis Mini-Pactor con un molino de rotor Gerteis con un tamiz de 0,8 mm, una fuerza de compresión entre 4 y 7 kN/cm y una velocidad del rodillo entre 2 y 6 rpm. La granulación molida se combinó con dióxido de sílice coloidal, seguido de la adición y mezcla del estearato de magnesio extragranular. Los comprimidos se comprimieron usando una prensa giratoria Kilian T-100 con herramienta oval modificada de 0,3586" x 0,7174" (0,9 x 1,8 cm) a una dureza de 17-23 kP.

### Ejemplo 13: Recubrimiento de película de comprimidos

El proceso de recubrimiento con película acuosa es el mismo que para los comprimidos activos de 25 y 100 mg, que se describe a continuación y se ilustra en la **figura 9**.

1. Se añade polvo Opadry II a agua purificada y se agita hasta que no queden grumos.
2. Se precalienta la paila de recubrimiento y entonces se recubre por pulverización la paila vacía con una capa fina de Opadry II para eliminar el deslizamiento de comprimidos durante el recubrimiento de película.
3. Se añaden los comprimidos a la paila y se precalienta
4. Los comprimidos se recubren con película y la suspensión de recubrimiento se agita a través del proceso de

recubrimiento para prevenir la sedimentación.

5. Cuando se completa el proceso de recubrimiento, los comprimidos se secan con volteo con sacudidas.

6. Se almacenan los comprimidos recubiertos acabados en bolsas dobles de polietileno en tambores.

- 5 En un ejemplo particular, se formó una disolución de recubrimiento añadiendo Opadry II a agua purificada (1:9 p:p) en un recipiente de mezcla con agitador de hélice superior. La disolución de recubrimiento se bombeó usando una bomba peristáltica a una pistola de pulverización Schlick 970 con boquilla de 1,0 mm y casquillo de aire estándar, y los comprimidos se recubrieron en una recubridora de paila Vector LDCS. Se usaron las siguientes condiciones: presión del aire de atomización 15 psi, distancia punta de la boquilla al lecho 2,5" (6,35 cm), flujo de aire de entrada 45 CFM, temperatura del aire de entrada 70 a 75 °C, temperatura de salida 46 °C, velocidad de la paila 20 rpm y caudal de disolución 9 g/min. Los comprimidos recubiertos tenían una dureza de 20 kP.

#### Prueba de disolución de concentración constante

- 15 Se realizó una prueba de disolución de concentración constante en comprimidos de SDD recubiertos con película de 100 mg. Se añadieron 900 ml de medio de disolución (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M, pH 6,8, que contenía 1 % en peso de laurilsulfato de sodio) a recipientes de disolución VanKel de 1000 ml y se dejó que se calentaran durante aproximadamente 30 minutos. Las pruebas se realizaron a 37 °C. Se añadieron gota a gota cuatro comprimidos en recipientes individuales que contenían los medios de disolución a tiempo 0. La máxima concentración teórica del Compuesto A en el medio de disolución era 11 µg/ml. Se tomaron muestras (10 ml) a 5, 15, 30 y 45 minutos usando jeringas de 20 ml con cánulas equipadas con filtros de flujo completo de 10 µm. Las muestras se filtraron a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm en un vial de HPLC para análisis. Los resultados se muestran en la **tabla 11**. Los comprimidos de 100 mg liberaron el 98,3 % del teórico en 45 minutos. Los comprimidos se disolvieron más del 80 % en el plazo de 5 minutos.

25

**Tabla 11.**  
**Disolución de concentración constante de comprimidos de SDD recubiertos de película de 100 mg (promedio de 4 comprimidos)**

Tiempo (min)	Comprimidos de SDD recubiertos de película de 100 mg			
	Compuesto A promedio liberado (mg)	Desv estándar (mg)	% promedio liberado (del teórico)	% de desviación estándar de lo liberado
0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	81,8	0,7	81,8	0,7
15	96,2	0,1	96,2	0,1
30	93,6	5,9	93,6	5,9
45	98,3	0,2	98,3	0,2

- 30 Los comprimidos pueden ser envasados en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapas de sellado por inducción térmica de polipropileno y desecante. Los frascos pueden marcarse con el número de lote, contenido, condiciones de almacenamiento y otra información según se requiera.

#### Ejemplo 14: Resultados *in vivo*

35

##### Metodología:

##### *Diseño del estudio*

- 40 Éste es un estudio monocéntrico, de fase 1, de doble ciego, controlado por placebo, de múltiples dosis ascendentes, de Compuesto A administrado por vía oral como un comprimido reformulado (dispersión secada por pulverización, o SDD) a sujetos por lo demás sanos con "pre-diabetes" (glucosa en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa, o HbA1C ≥ 5,8), o diabetes mellitus de tipo 2 controlada por la dieta. El estudio se diseñó para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PC) y farmacodinámica de prueba de concepto del Compuesto A. Cada cohorte de dosis consistió en un periodo de selección para evaluar la elegibilidad, un periodo de dosis y de observación, y un periodo de seguimiento.

- 50 Se usó la visita de selección para evaluar la elegibilidad preliminar en posibles sujetos que proporcionaron consentimiento informado. La elegibilidad final para el enrolamiento del estudio se determinó después de ingresar en la clínica el Día -3, antes de la aleatorización y dosis (en el Día 1). Once sujetos elegibles que completaron satisfactoriamente la selección se enrolaron en la cohorte de la dosis más baja que iba todavía a ser llenada, y se

asignaron aleatoriamente en un modo de doble ciego para recibir el Compuesto A (n=8) o placebo emparejado (n=3). Se ingresaron hasta 4 sujetos adicionales en la clínica y estuvieron disponibles como reservas en caso de que 1 de los 11 sujetos originales no fuera administrado por algún motivo.

- 5 Se enroló cada una de estas cohortes de estudio y se completó independientemente, y en modo secuencial. Después de completarse el periodo de observación hospitalario en el Día 8, se evaluaron los parámetros cegados de seguridad clínica y de laboratorio (incluyendo PC) en una teleconferencia entre el investigador principal o subinvestigador, y el Monitor médico de Metabolex, después de lo cual las asignaciones de dosis a los sujetos podrían haberse desvelado, si fuera necesario, para la determinación de toxicidades limitantes de la dosis (DLT). Si  
10 ocurrieron dos toxicidades limitantes de la dosis (DLT) dentro de la misma cohorte de tratamiento en sujetos que recibieron fármaco activo, no se hubiera permitido aumento de dosis adicional, y se hubiera definido la máxima dosis tolerada (MTD) por la dosis en la cohorte previa. Además, la dosis puede haber alterado el criterio del patrocinador dependiendo de las concentraciones de Compuesto A observadas y los parámetros PC de la cohorte precedente en el contexto del perfil de seguridad y farmacodinámico de las cohortes precedentes.

15

### **Procedimientos de estudio**

#### *Fase de selección (Día -35 a -3)*

- 20 La visita de selección inicial ocurrió entre el Día -35 y Día -4, antes del comienzo de cada nueva cohorte de dosis, para determinar la elegibilidad de sujetos. En la visita de selección inicial, los sujetos firmaron un consentimiento informado antes de cualquier evaluación específica del estudio o asignación de un número de selección. Las evaluaciones de selección incluyeron la recogida de características demográficas y antecedentes personales completos con revisión de medicación, ECG de 12 derivaciones y constantes vitales (incluyendo altura y peso),  
25 pruebas de drogas y alcohol, prueba de embarazo en suero (mujeres solo), evaluación de laboratorio clínico y HbA1c. Un mínimo de 15 sujetos que cumplieron las evaluaciones de elegibilidad de selección inicial fueron invitados a completar las evaluaciones del Día -3. Los sujetos volvieron a la clínica tres días antes de la administración de fármaco programada (Día -3) para una repetición de la evaluación de seguridad y elegibilidad final que consistía en constantes vitales (incluyendo peso), ECG, examen físico completo que incluye examen fundoscópico,  
30 evaluación de laboratorio clínico, repetición de las pruebas de drogas y alcohol, repetición de la prueba de embarazo en suero (solo mujeres) y revisión de medicaciones concomitantes y antecedentes personales de cada intervalo. Cada sujeto se sometió a una revisión de elegibilidad final y hasta 15 sujetos completamente elegibles fueron ingresados en la clínica durante la noche.

- 35 *Periodo de dosis, observación y evaluación (Día -2 a Día 8)*

- En el Día -2, después de 10 horas de ayuno durante la noche, hasta 15 sujetos elegibles se sometieron a una MMTT inicial administrada entre 9:30 y 10:15 am, para la evaluación de la respuesta de glucosa e insulina y de GLP-1 total y glucagón. En el Día -1, después de 10 horas de ayuno durante la noche, hasta 15 sujetos elegibles también se  
40 sometieron a una OGTT inicial (75 g) administrada en el mismo momento del día que la MMTT, para la evaluación de los mismos marcadores. Después de las evaluaciones de OGTT iniciales, se enrolaron 11 sujetos y se aleatorizaron en la cohorte de dosis real. Hasta 4 sujetos adicionales permanecieron durante la noche para estar disponibles como reservas en caso de que 1 de los 11 sujetos originales no fuera, por algún motivo, administrado. Si más de 11 sujetos elegibles cumplen los requisitos de la cohorte, el exceso de sujetos puede haber sido incluido en la siguiente comprobación de cohortes, si están en el plazo de la ventana de selección de 35 días y continuaron  
45 cumpliendo la elegibilidad. En los Días 1 a 5, después de 10 horas de ayuno durante la noche, los sujetos recibieron dosis diarias de Compuesto A o placebo exactamente 2 horas antes del comienzo de MMTT inicial, en condiciones en ayunas. El periodo hospitalario en la clínica empezó el Día -2 y concluyó el Día 8, siguiendo el procedimiento de estudio hospitalario final. Se hicieron las siguientes evaluaciones en relación temporal con la administración del  
50 fármaco de estudio, administrado en el Día 1, tiempo 0, a menos que se estableciera de otro modo:

- Muestreo farmacocinético de sangre y orina:

- 55 - Sujetos aleatorizados al Compuesto A o placebo se sometieron a PC de dosis única (Día 1) y dosis repetida (Día 4). El Compuesto A se midió pre-dosis (t -30 y 0 min) en el día 1 y 20 y 40 minutos, y 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas post-dosis. El Compuesto A se midió en los mismos momentos de tiempo asociados a la dosis del Día 4, pero incluyó mediciones adicionales 48 y 72 horas post-dosis (Día 7). Además, se completó una recogida de orina de 24 horas en el Día 4 para la posible medición de Compuesto A y sus metabolitos.

- 60 • Evaluaciones de seguridad:

- AE: se revisaron y registraron justo antes de la administración del fármaco de estudio y dos veces al día durante el periodo de observación hospitalario (hasta el Día 8)
- Examen físico completo que incluye examen fundoscópico: Día 6
- 5 - Constantes vitales: Días -2, -1, Días 1 a 5 (inmediatamente pre-dosis y 15, 30 y 60 minutos y 2, 4 y 12 horas post-dosis), y Días 6, 7 y 8
- ECG: Días 1 a 5 (inmediatamente pre-dosis y 2, 4 y 12 horas post-dosis), y Días 6, 7 y 8
- Laboratorio clínico: en los días 1 (pre-dosis), 2, 4, 6 y 8.
- 10 - Medicación concomitante revisada y registro de todas las medicaciones usadas desde la selección, en cualquier visita empezando el Día -2 y hasta el periodo de observación.

• Muestreo farmacocinético de sangre:

- 15 - Se administró una MMTT en el nivel inicial (Día -2 pre-dosis) y 2 horas después de la dosis del Día 4, en el momento idéntico en cada ocasión. Se obtuvieron glucosa e insulina de 7 mediciones realizadas 30 minutos antes de la comida, inmediatamente antes de la comida (0 minutos), y 30, 60, 90, 120 y 240 minutos después de empezar la comida. Se obtuvieron GLP-1 total y glucagón de 11 mediciones realizadas 30 minutos antes la comida, inmediatamente antes de la comida (0 minutos), 10, 15, 20, 30, 40, 60 y 90 minutos después de empezar la comida, y 2 y 4 horas después de empezar la comida.
- 20 - Se administró un OGTT de 75 g en el nivel inicial (Día -1 pre-dosis) y 2 horas después de la dosis del Día 5, en el momento idéntico en cada ocasión. Se obtuvieron glucosa e insulina de 7 mediciones realizadas 30 minutos antes de la ingestión de glucosa, inmediatamente antes de la ingestión de glucosa (0 minutos), y 30, 60, 90, 120 y 240 minutos después de la ingestión de glucosa. Se obtuvieron GLP-1 total y glucagón de 11 mediciones realizadas 30 minutos antes de la comida, inmediatamente antes de la comida (0 minutos), 10, 15, 20, 30, 40, 60 y 90 minutos después de empezar la comida, y a 2 y 4 horas después de empezar la comida.
- 25 - Glucosa en ayunas: Día 1 pre-dosis (2 muestras, 5 minutos separadas) y Día 5 pre-dosis (2 muestras, 5 minutos separadas)
- El material de muestra restante se guardó en banco para posibles análisis exploratorios futuros relacionados con este compuesto.

30 *Visita de seguimiento (Día 15 ± 1 días)*

35 Esta visita incluyó constantes vitales, examen físico completo que incluye examen fundoscópico, evaluación de laboratorio clínico, prueba de embarazo en suero (solo mujeres), ECG, revisión de medicación concomitante y revisión de AE en curso. La finalización de esta visita marcó el final de la participación formal del sujeto en el estudio.

*Número de pacientes (planeado):*

40 11 sujetos (8 activos, 3 placebo) que iban a aleatorizarse en la fase de dosis de cada una de las cuatro cohortes de dosis de este estudio, para un total de 44 sujetos.

*Criterios clave de elegibilidad*

- 45 • Voluntarios masculinos y femeninos adultos sanos, ambulatorios, entre 18 y 60 años de edad sin antecedentes personales significativos como se juzga por el investigador
- Historia de diabetes de tipo 2 mellitus permitida si está controlada por la dieta y no tratada con insulina o agentes hipoglucemiantes orales en el plazo de 3 meses desde la selección
- 50 • Glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl y  $\leq 150$  mg/dl o 2 horas después de OGTT (75 g) glucosa  $> 140$  mg/dl o HbA1c  $\geq 5,8$  % en la selección
- Glucosa en ayunas  $\geq 105$  mg/dl si HbA1c es  $< 5,8$  % en la selección
- HbA1c entre 5,5 % y 7,5 %
- IMC 25 a 45 kg/m<sup>2</sup> (ambos incluidos)
- Sin historia previa de cirugía bariátrica
- 55 • Todos los resultados de las pruebas de laboratorio clínico deben haber estado dentro del intervalo normal o consideradas no clínicamente significativas
- El ECG debe haber sido normal o sin patología clínicamente relevante como se juzga por el investigador; todas las constantes vitales que incluyen tensión arterial deben haber estado dentro de límites normales

60 *Producto en investigación, dosis y modo de administración:*

Compuesto A (comprimidos de 25 mg y 100 mg) o placebo emparejado. La tabla 12 muestra las características demográficas iniciales del estudio de fase 1c.

5 *Dosis/vía/pauta:*

- Cohorte 1: 25 mg (25 mg x 1) por vía oral una vez al día durante 5 días
- Cohorte 2: 100 mg (100 mg x 1) por vía oral una vez al día durante 5 días
- Cohorte 3: 300 mg (100 mg x 3) por vía oral una vez al día durante 5 días
- Cohorte 4: 600 mg (100 mg x 6) por vía oral una vez al día durante 5 días

10

*Duración de tratamiento:*

- Periodo de selección: Hasta 33 días (Día -35 a Día -3)
- Periodo de dosis y de observación: 10 días (Día -2 a Día 8)
- Fase de seguimiento: 7 días (Día 9 a Día 15)

15

**Tabla 12.**  
**Características demográficas iniciales**

	Placebo reunido	Compuesto A 25 mg	Compuesto A 100 mg	Compuesto A 300 mg	Compuesto A 600 mg
N <sup>1</sup>	11 <sup>2</sup>	8	8	7 <sup>2</sup>	8
Mujeres (%)	45 %	38 %	38 %	71 %	38 %
Edad (años)	44	34	47	42	41
FPG en selección (mg/dl)	95	96	105	110	94
Selección 2 h OGTT (mg/dl)	115	136	152	135	120
IFG o IGT <sup>3</sup> N( %)	4 (36 %)	3 (38 %)	5 (63 %)	3 (43 %)	2 (25 %)
HbA1C en selección (%)	6,1	6,1	6,1	6,0	6,1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,2	31,3	32,2	32,9	32,5
<sup>1</sup> por protocolo					
<sup>2</sup> Cohorte de 300 mg: se excluyeron un sujeto activo y uno de placebo debido a error de dosis					
<sup>3</sup> Con HbA1c ≥ 6,0 %					

20

*Resultados farmacocinéticos*

En este estudio, dosis de aumento individuales (4 cohortes) de la formulación de SDD de Compuesto A, administrada en el estado en ayunas, fueron bien absorbidas y condujeron a un aumento dependiente de la dosis relativamente lineal en C<sub>máx</sub> y exposición a todas las dosis administradas. Con respecto a las dosis únicas de la formulación microcristalina, la exposición se potenció hasta 4,2 veces en la dosis superior (600 mg). Con respecto a las dosis únicas, la PC de dosis diarias repetidas (Día 5) mostró una modesta acumulación (~ 2 veces) pero en el Día 5 casi se lograron los niveles de fármaco en estado estacionario. La exposición de 24 h a dosis repetida 24 h a la dosis más alta (600 mg) fue ~8 veces superior a la máxima exposición previamente lograda con la formulación microcristalina. La semivida de dosis repetida estuvo de acuerdo con la dosis de una vez al día. Un resumen del perfil de concentración-tiempo de dosis repetida (Día 5) y parámetros PC, por grupo de dosis, se presenta en la figura 10 y tabla 13, respectivamente. Una comparación de ABC y C<sub>máx</sub> para la formulación de SDD y la formulación microcristalina se muestran en las figuras 11 y 12, respectivamente.

25

30

35

**Tabla 13.**  
**Parámetros farmacocinéticos medios (± DE) después de la administración de dosis diarias repetidas (5) de Compuesto A a sujetos sanos con pre-diabetes**

Parámetro (Unidades)	Tratamiento				
	25 mg	100 mg	300 mg	600 mg	Microcristalina 600 mg
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	346 (127)	1153 (228)	2330 (558)	3565 (835)	437
T <sub>máx</sub> (h)	5,4 (1,8)	2,8 (2,1)	2,2 (1,8)	3,3 (1,8)	N/A
T <sub>1/2</sub> (h)	14,0 (4,53)	18,3 (8,92)	15,3 (3,03)	N/A	N/A
ABC <sub>0-24h</sub> (ng*h/ml)	4150 (2412)	13336 (2706)	30027 (9148)	57859 (16152)	7000
ABC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml)	6497 (5026)	24618 (10835)	45019 (14068)	N/A	N/A

*Resultados farmacodinámicos*

5 En los estudios que han sido realizados hasta la fecha, el Compuesto A redujo coherentemente la glucosa en plasma en ayunas (FPG) y la desviación de glucosa tras una prueba de tolerancia a comidas mixtas (MMTT) y prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT). Dosis únicas de la formulación microcristalina de Compuesto A (600 mg y 1000 mg) en el estudio A, y dosis diarias repetidas de 100 mg y 300 mg durante 4 días en el estudio B, redujeron la desviación de glucosa en un modo dependiente de la dosis durante una prueba de tolerancia a comidas mixtas en comparación con placebo y/o nivel inicial el 20-40 %. Dosis diarias repetidas de la formulación de SDD del Compuesto A a todas las dosis probadas en el estudio C (25, 100, 300 y 600 mg) redujeron la desviación de glucosa durante una prueba de tolerancia a comidas mixtas y a la glucosa oral en comparación con el nivel inicial y placebo. La magnitud de la reducción de glucosa observada durante la MMTT fue más pronunciada, y osciló entre el 34 y el 51 %, como se muestra en la figura 13. Con la formulación de SDD, pareció que se observaron efectos de glucosa pico a las dosis de 100 y 300 mg, mientras que la dosis de 600 mg (hasta exposiciones de > 50.000 ng\*h/ml) no produjeron reducción de glucosa adicional en esta población de pre-diabéticos tempranos. En el nivel inicial, los sujetos en el grupo de 600 mg tuvieron mejor tolerancia glucémica que los otros grupos, que probablemente explica la aparente magnitud más baja de efecto a esta dosis.

15 Las reducciones en glucosa fueron las mayores en los subconjuntos de sujetos con el mayor grado de intolerancia a la glucosa en el nivel inicial (hasta el 77 % de reducción, neto de placebo). Esto se ejemplifica por un subanálisis combinado de sujetos que recibieron cualquier dosis de Compuesto A en fase 1c (estudio C), como se representa en la figura 14.

20

## REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende 5 % al 75 % en peso de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina y un polímero biológicamente compatible soluble en agua, en la que del 25 % al 100 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina, y en la que dicho polímero biológicamente compatible soluble en agua es acetato-ftalato de celulosa.
2. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que del 50 % al 100 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina.
3. La dispersión sólida de la reivindicación 2, en la que el 95 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina.
4. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que el diámetro más pequeño de la dispersión sólida es de 1 a 100 micrómetros.
5. La dispersión sólida de la reivindicación 1, que comprende 25 % en peso de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.
6. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en la que dicha dispersión sólida es una dispersión secada por pulverización o un extruído termofundido.
7. La dispersión sólida de la reivindicación 9, en la que dicha dispersión sólida es una dispersión secada por pulverización.
8. Una formulación farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente inerte y una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida, comprendiendo la dispersión sólida 5 % al 75 % en peso de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina en la que del 25 % al 100 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina, y un polímero biológicamente compatible soluble en agua que es acetato-ftalato de celulosa.
9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el 95 % en peso de la 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina es no cristalina.
10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende 25 % en peso de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.
11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende 10 % en peso, o 15 % en peso, o 20 % en peso, o 25 % en peso, o 30 % en peso, o 35 % en peso, o 40 % en peso, o 45 % en peso, o 50 % en peso, de 5-etil-2-{4-[4-(4-tetrazol-1-il-fenoximetil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pirimidina.

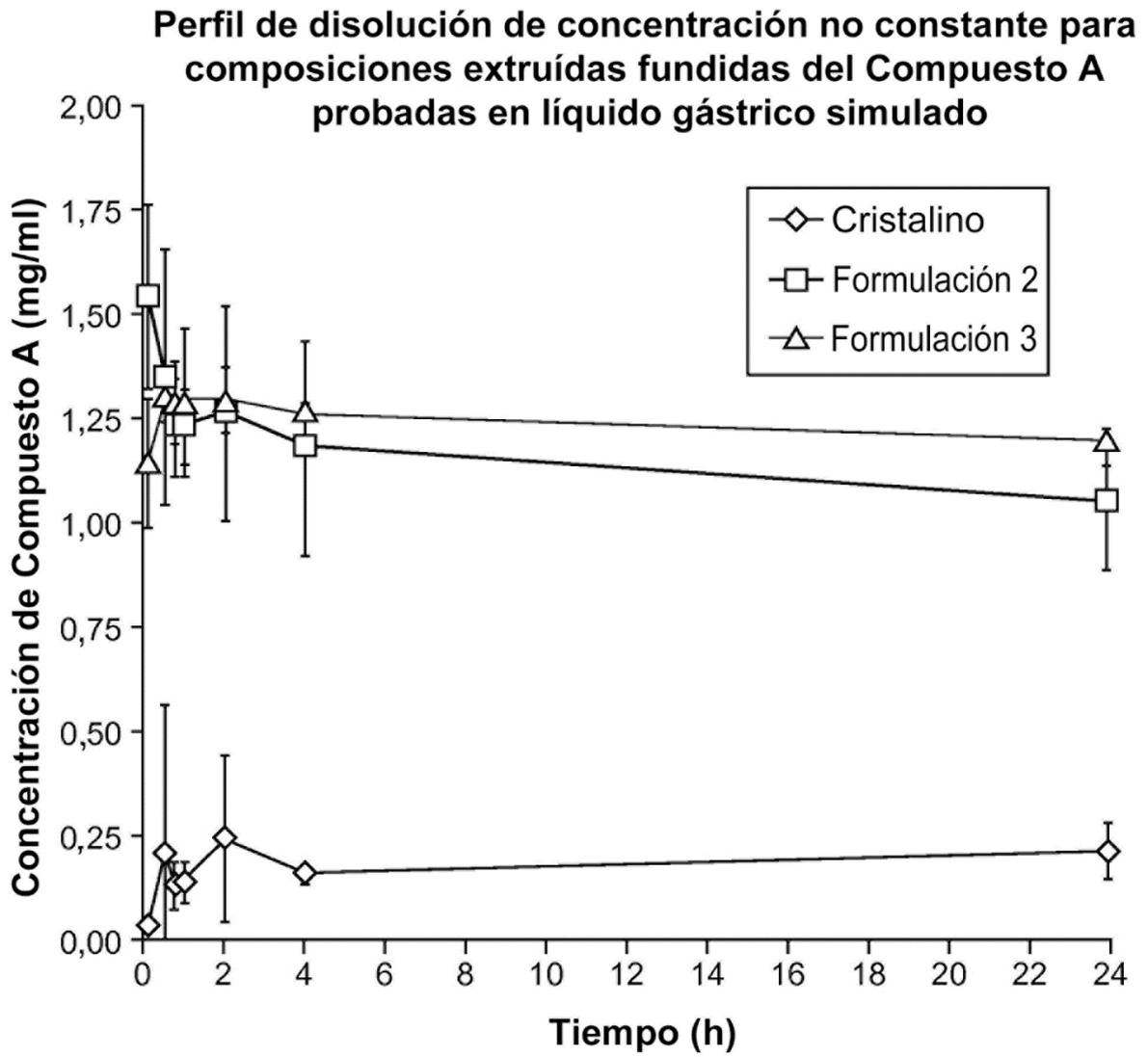


FIG. 1

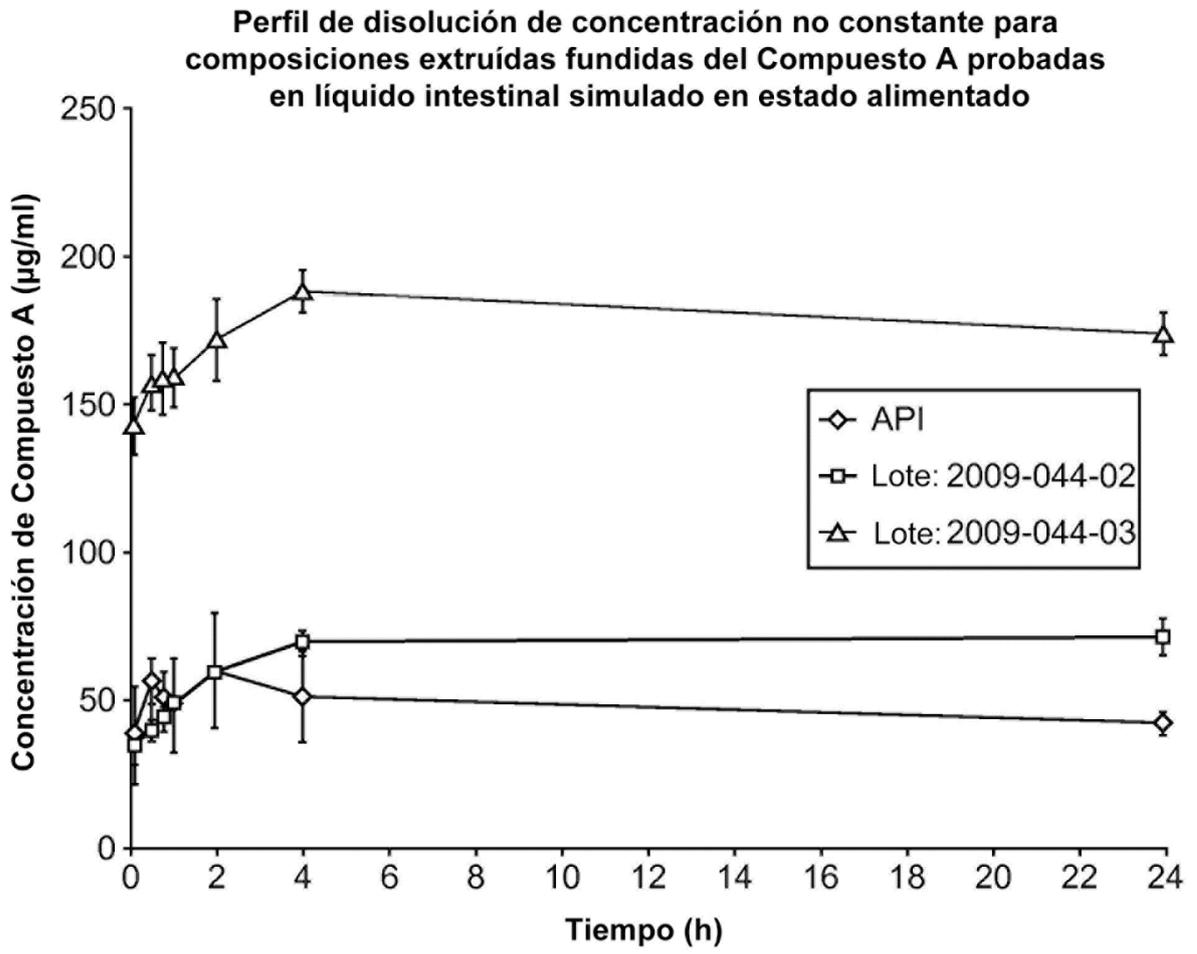
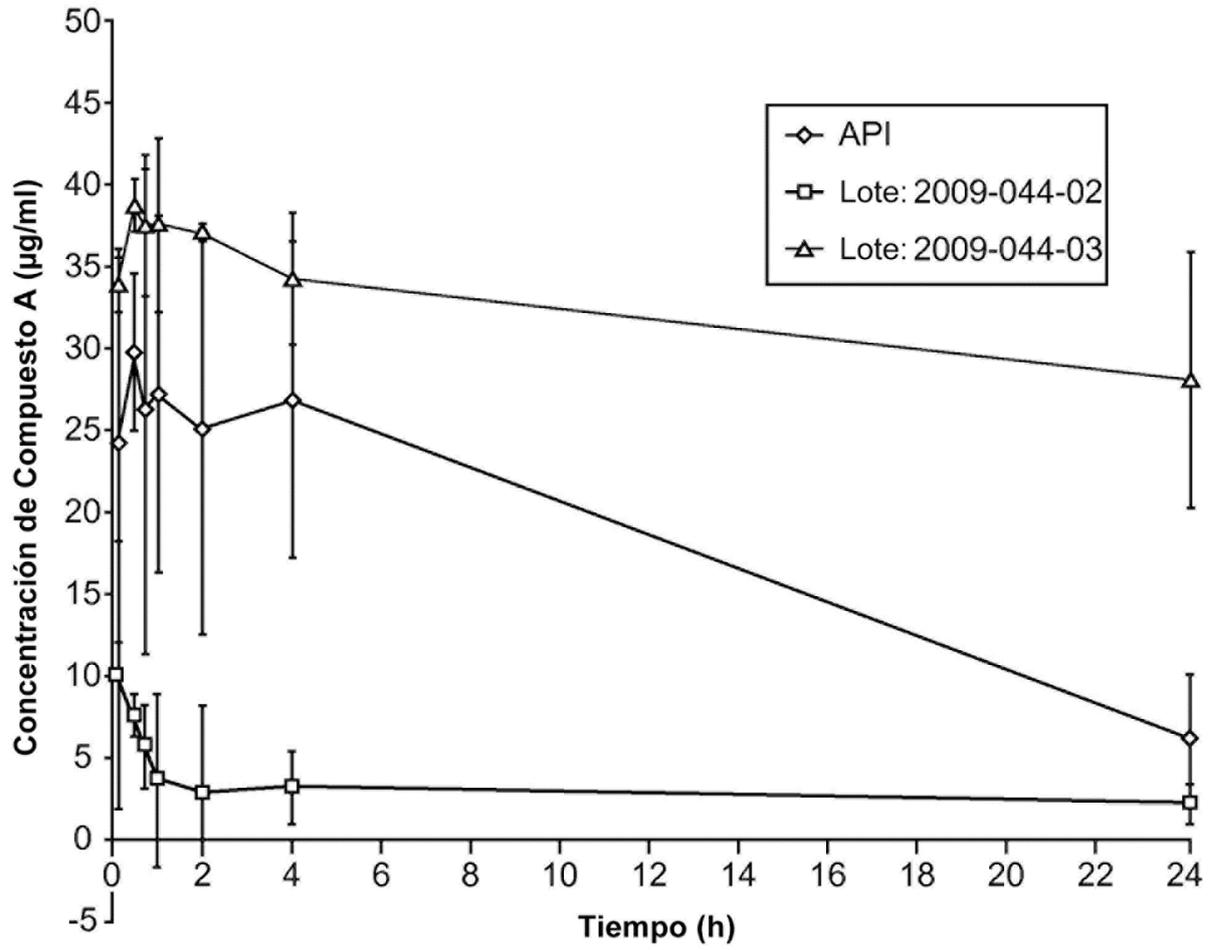


FIG. 2

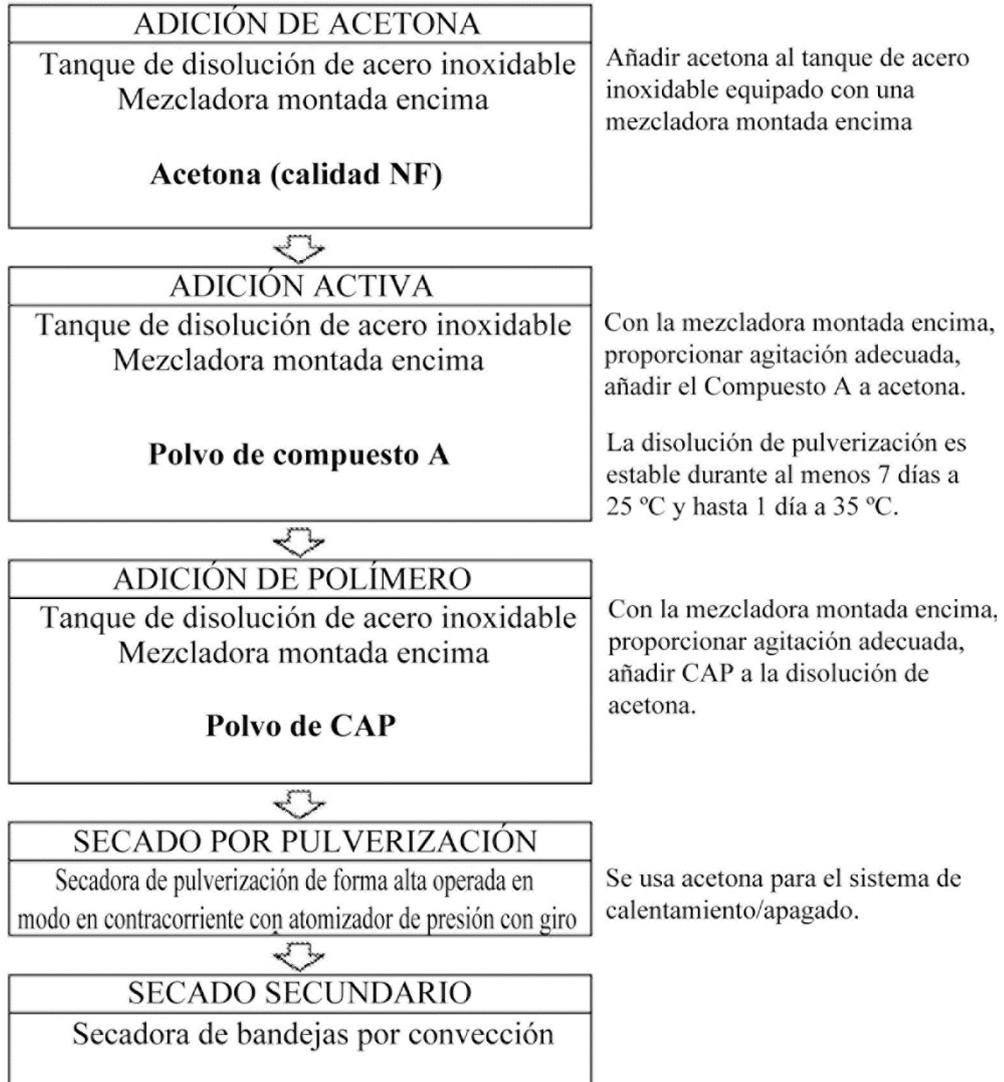
**Perfil de disolución de concentración no constante para composiciones extruídas fundidas del Compuesto A probadas en líquido intestinal simulado en estado en ayunas**



**FIG. 3**

**Figura 4**

**Diagrama de flujo de proceso para la fabricación de SDD de 25 % de Compuesto A:CAP**



Contenido de acetona residual en función del tiempo de secado en bandeja a 40 °C/30 % de HR para la SDD al 25 % de Compuesto A:CAP, basado en el análisis de cromatografía de gases (CG) del espacio de cabeza

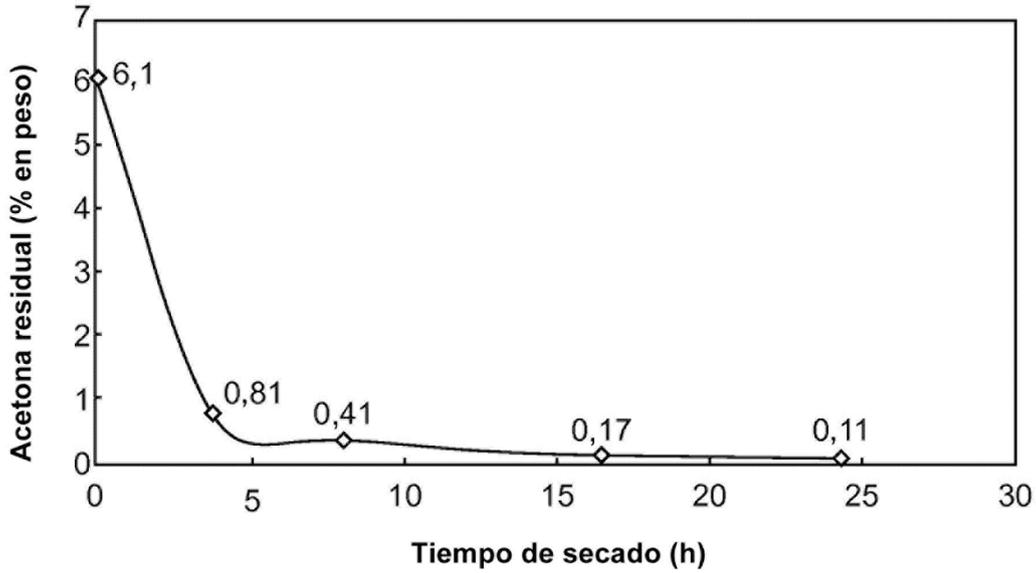


FIG. 5

Resultados de disolución in vitro para la SDD de 25 % Compuesto A:CAP y Compuesto A cristalino

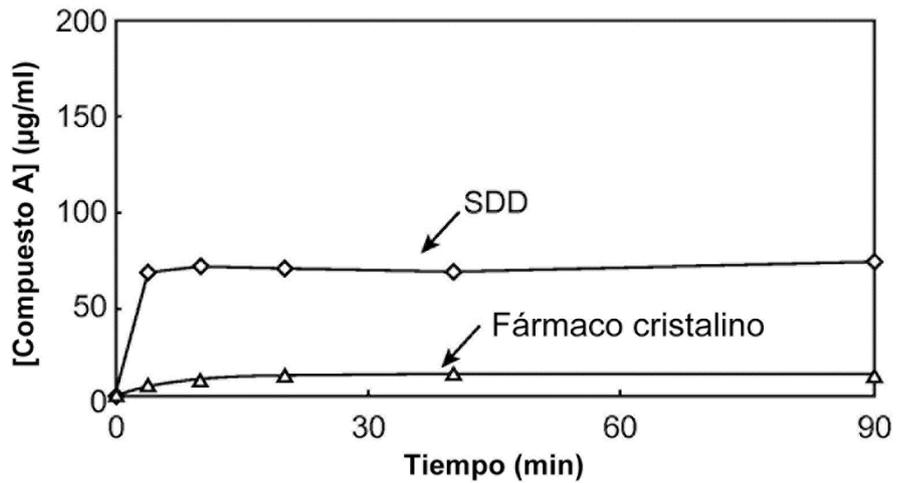
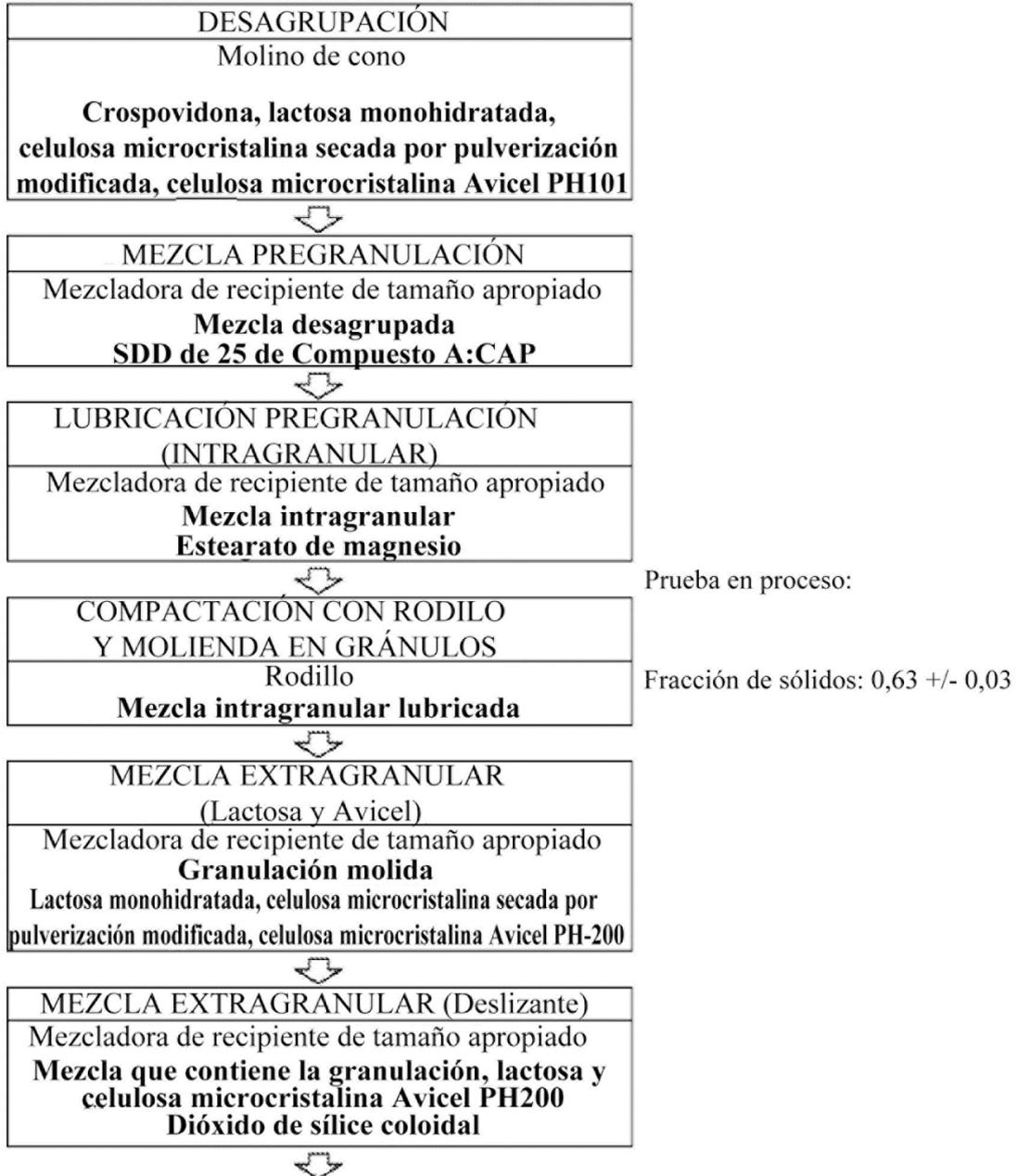


FIG. 6

**Figura 7**

**Diagrama de flujo de proceso para la fabricación de comprimidos de 25 mg sin recubrir de SDD de Compuesto A**



**Figura 7 (continuación)**

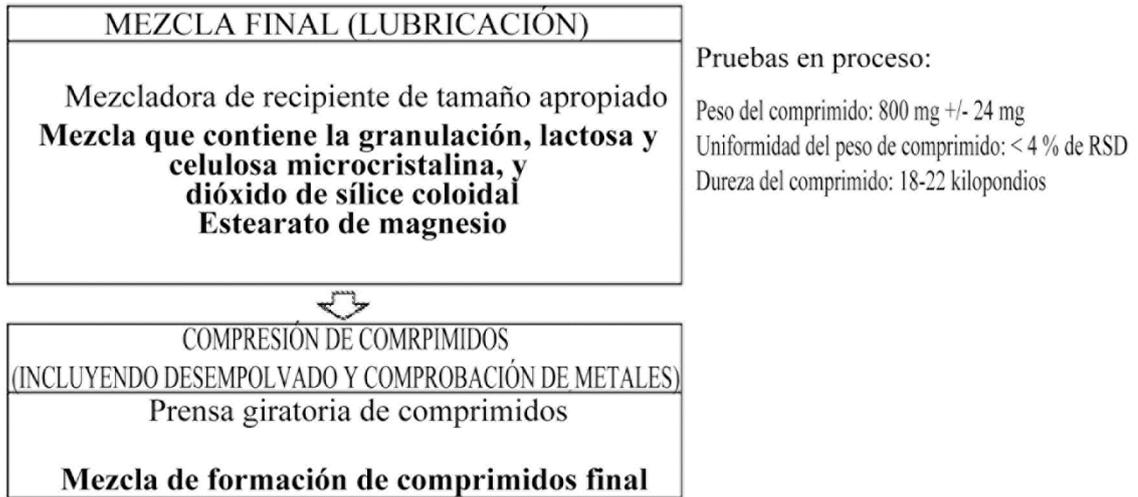


Figura 8

Diagrama de flujo de proceso para la fabricación de comprimidos de 100 mg sin recubrir de SDD de Compuesto A

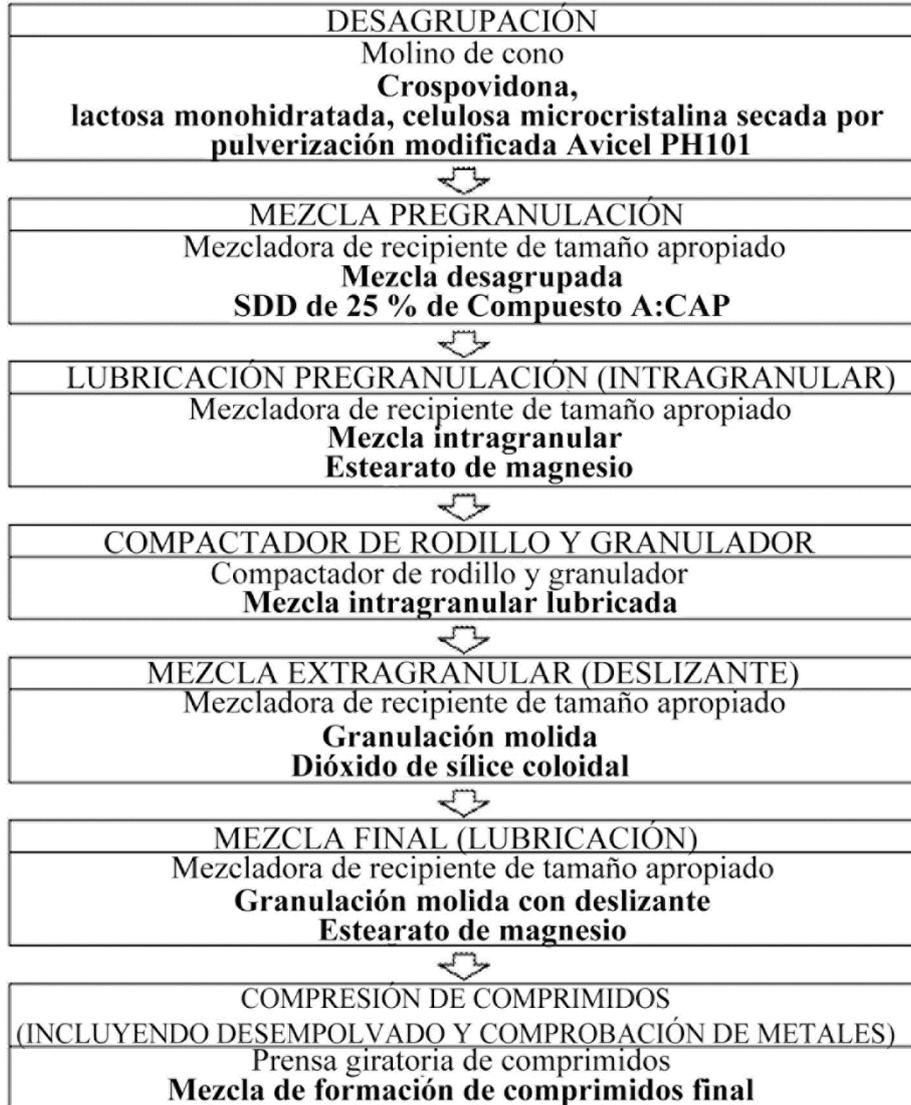


Figura 9

Diagrama de flujo de proceso para el recubrimiento de película de comprimidos de 25 y 100 mg sin recubrir de SDD de Compuesto A

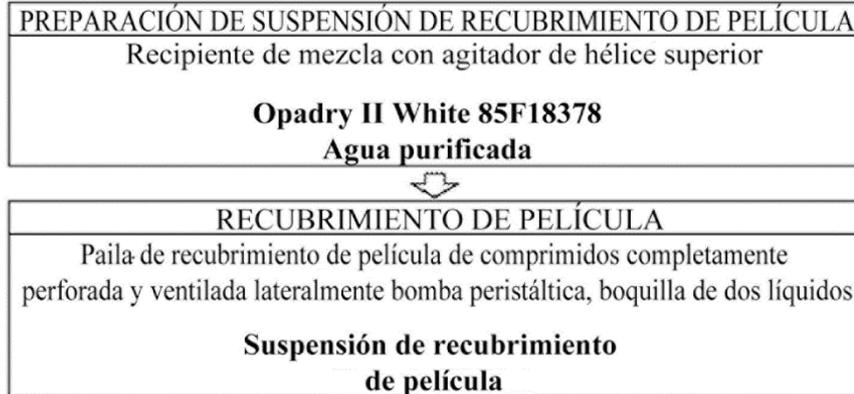


Figura 10

Perfil de concentración-tiempo medio  $\pm$  DE después de la administración de dosis diarias repetidas (5) del Compuesto A a sujetos con IFG

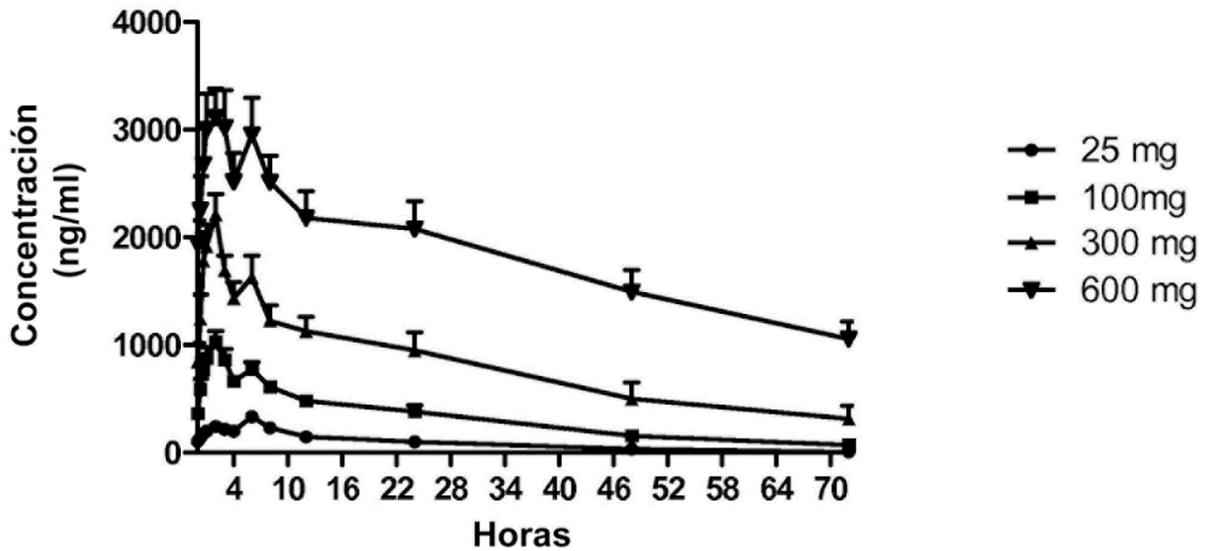


Figura 11

Parámetros PC medios de dosis única del Compuesto A: Comparación del ABC de la formulación microcristalina y de SDD

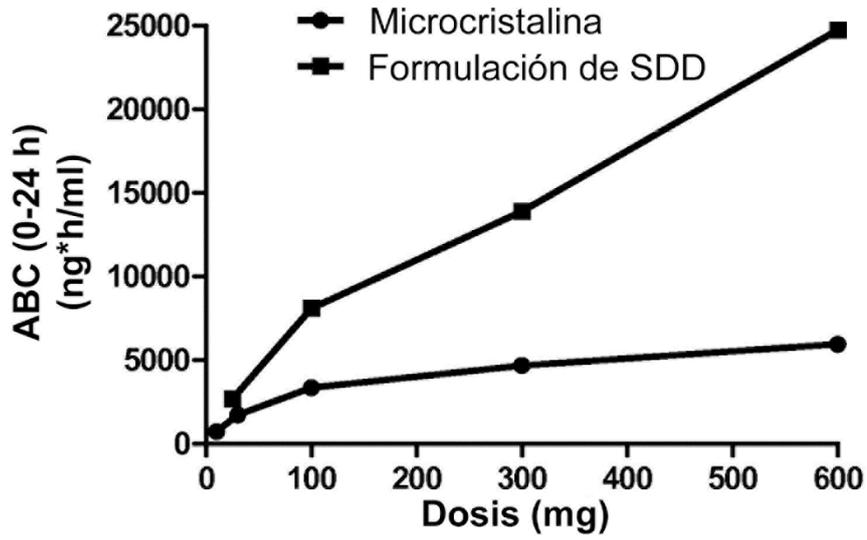


Figura 12

Parámetros PC de dosis única del Compuesto A: Comparación de  $C_{máx}$  de la formulación microcristalina y de SDD

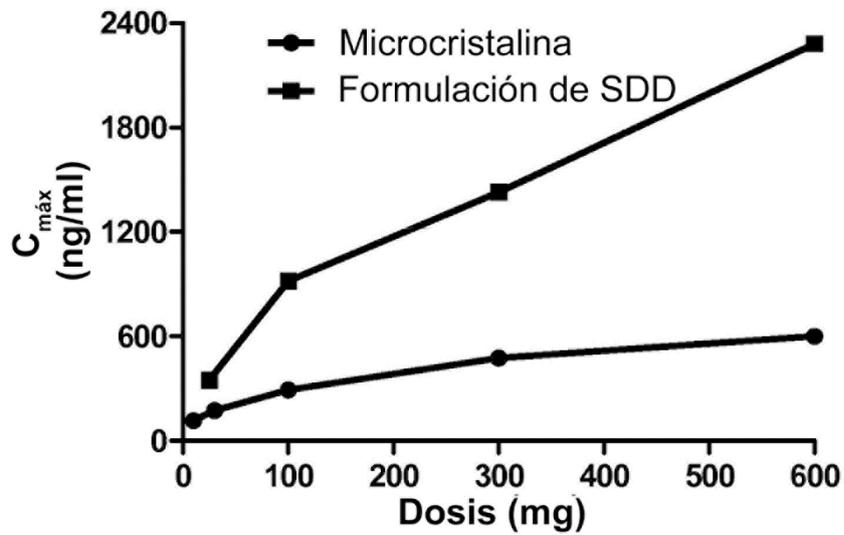


Figura 13

Porcentaje de reducción en media  $\pm$  DE en la desviación de glucosa durante una MMTT después de la administración de dosis diarias repetidas (4) del Compuesto A a sujetos con pre-diabetes

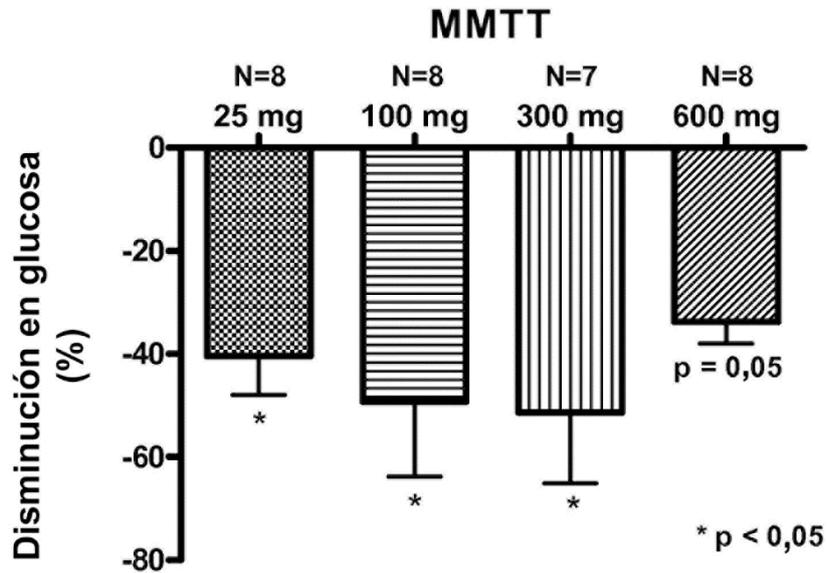


Figura 14

Porcentaje de reducción en media  $\pm$  DE en la desviación de glucosa durante una MMTT después de la administración de dosis diarias repetidas (4) del Compuesto A en subconjuntos reunidos de sujetos con grados crecientes de intolerancia a la glucosa en el nivel inicial

