

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 705**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2014 PCT/IB2014/000707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184631**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2014 E 14728622 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2996693**

54 Título: **Uso de una tiazolo pirimidinona para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal**

30 Prioridad:

**14.05.2013 IN 1718MU2013**

**09.07.2013 IN 2309MU2013**

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

**14.05.2019**

73 Titular/es:

**TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)  
Torrent House, Off Ashram Road, Gujarat  
380009 Ahmedabad, IN**

72 Inventor/es:

**DUTT, CHAITANYA;  
CHAUTHAIWALE, VIJAY;  
GUPTA, RAM;  
ZAMBAD, SHITALKUMAR;  
DESHPANDE, SHAILESH;  
KOTECHA, JIGNESH;  
GUPTA, RAMESH;  
SRIVASTAVA, SANJAY;  
CHHIPA, LAXMIKANT y  
ABRAHAM, JAYA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 712 705 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

Uso de una tiazolo pirimidinona para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Campo de la invención:

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de baja dosis, preferiblemente una composición oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto A) en el rango de 2.5 mg a 60 mg. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal por administración no parenteral. La presente invención también se refiere al compuesto A para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el rango de  
10 dosificación de 2.5 mg a 60 mg.

Antecedentes de la invención:

15 La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) es el nombre dado a un grupo de enfermedades que causan inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Es una enfermedad idiopática causada por una respuesta inmune desregulada a la microflora intestinal del huésped. El curso de la IBD varía ampliamente, con períodos de remisión intermitentes seguidos de períodos de enfermedad aguda. Los 2 tipos principales de IBD son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

20 La colitis ulcerosa afecta el colon y el recto y típicamente, involucra solamente el revestimiento más interno o la mucosa, que se manifiesta como áreas continuas de inflamación y ulceración, sin segmentos de tejido normal. La enfermedad que involucra solamente a la parte más distal del colon y el recto, denominada proctitis ulcerativa; la enfermedad del colon descendente hacia abajo se conoce como colitis limitada o distal; mientras que la enfermedad que afecta a todo el colon se llama pancolitis (Kathleen Head et al; Altern Med Rev. 2003; 8 (3): 247-83).

25 La enfermedad de Crohn es una inflamación transmural (que afecta a todas las capas del intestino) que puede afectar a cualquier porción del tracto digestivo desde la boca hasta el ano, pero se observa predominantemente en el íleon terminal y/o el colon. La inflamación y ulceración intestinal en la enfermedad de Crohn es asimétrica y se presenta en "parches", con áreas de tejido sano intercaladas, y se extiende profundamente hacia la pared intestinal, formando lesiones granulomatosas. Se han descrito varias categorías de la enfermedad de Crohn, definidas por la porción del tracto digestivo involucrado y la sintomatología de presentación (Kathleen Head et al; Altern Med Rev. 2004; 9 (4): 360-401). Los síntomas frecuentemente son más variables que la colitis ulcerosa, dependiendo de la parte del intestino involucrada.

30 Los síntomas clínicos de la IBD incluyen cólicos abdominales y dolor, diarrea con sangre, urgencia severa para evacuar, sensación de evacuación incompleta, fiebre, pérdida de apetito, pérdida de peso y anemia. Las estrategias terapéuticas disponibles para el tratamiento de la IBD incluyen 5-aminosalicilato (mesalamina), corticosteroides, inmunomoduladores, antibióticos y agentes del factor de necrosis antitumoral (FNT). El medicamento más comúnmente usado para la IBD es la mesalamina, que está disponible en el rango de concentración de dosis de 250  
35 mg a 2 g, que se recomienda para dosis de al menos 1 g por día o incluso más alta por vía oral de administración. Aunque las estrategias terapéuticas mencionadas se encuentran útiles, la falta de respuesta de los pacientes al 5-aminosalicilato, los efectos colaterales asociados con el uso de corticosteroides de alto nivel y prolongado y la no respuesta/pérdida de respuesta, alto coste y mayor riesgo de infección y malignidad con el uso de agentes biológicos, especialmente cuando se combina con inmunomoduladores son limitantes (Cummins et al; Lab Invest 2013; 93: 378-383). Esto indica la existencia de una brecha en la terapéutica disponible y refuerza la necesidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de la IBD. Además, como se mencionó, la IBD es una enfermedad crónica, la medicación se requiere durante un período de tiempo más prolongado, por ejemplo, se recomienda la mesalamina generalmente durante 6 a 8 semanas para la dosis total diaria de 4 g por vía oral. Por lo tanto, la dosis alta de medicamentos por más tiempo puede reducir el cumplimiento del paciente.

45 Aunque la etiología exacta de la IBD aún no está establecida, los investigadores han descubierto que durante la IBD, el aumento del metabolismo tisular y la vasculitis hacen que la mucosa con inflamación crónica y particularmente el epitelio sea hipóxica, dando lugar a la activación del factor inducible por la hipoxia del factor de transcripción sensible a la hipoxia (HIF).

50 El papel protector de HIF-1 en la colitis murina fue investigado por primera vez por Karhausen et al (J Clin Invest. 2004; 114: 1098-1106). La eliminación condicional de HIF-1 $\alpha$  en el epitelio colónico aumentó la gravedad de la colitis y la disfunción de la barrera tanto en el modelo de colitis aguda inducida por el ácido oxazolona como por el ácido trinitrobenzeno sulfónico (TNBS). La activación de HIF también es conocida por la sobrerregulación de un conjunto de genes objetivo relacionados con el mantenimiento de la función de la barrera intestinal, tal como la HSP 70 y las interleuquinas de citoquinas antiinflamatorias (IL)-10 (Braat et al; Clinical Gastroenterology and Hepatology 2006; 4: 754 -759)  
55

El HSP70 epitelial intestinal desempeña un papel importante en la protección de la integridad y función de la mucosa al estabilizar las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales. Tal protección epitelial intestinal está

asociada con una translocación bacteriana restringida y una reducción de la inflamación (Liedel JL et al; *Pediatr Res.* 2011; 69: 395-400). También la expresión de IL-10 está directamente relacionada con trastornos inflamatorios. Se demostró que los ratones deficientes en IL-10 desarrollan una enfermedad intestinal crónica parecida a la enfermedad de Crohn en seres humanos y la administración intragástrica de la cepa de *Lactococcus lactis* recombinante secretora de IL-10 murino, evitó la aparición de colitis en ratones con eliminación de IL-10 y causó una reducción del 50% de la inflamación en colitis crónica inducida por sulfato de dextrano sódico (Braat et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4: 754 - 759)

El documento WO2009002533 divulga un método para tratar la IBD mediante la administración de un agente que inhibe la actividad de la HIF hidroxilasa. Divulga piridina-2-carboxamida, quinolina-2-carboxamida e isoquinolina-3-carboxamida como inhibidores de la HIF hidroxilasa para el tratamiento de la IBD. Divulga que el compuesto se administró diariamente como una dosis intraperitoneal en un modelo animal de colitis inducida por TNBS a una dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg, y se encontró que una dosis más alta era más efectiva.

Los datos anteriores muestran que los inhibidores de la HIF hidroxilasa divulgados pueden tener potencial en el tratamiento de la IBD en animales. Sin embargo, aún no hay evidencia concluyente disponible de que el inhibidor de la HIF hidroxilasa pueda ser efectivo para el tratamiento de la IBD, en particular mediante la administración oral y que aún no haya un fármaco inhibidor de la HIF hidroxilasa disponible en el mercado que pueda usarse para el tratamiento de la IBD de manera efectiva.

El documento WO2011045811 divulga derivados de oxazolo y tiazolo como inhibidores de HIF hidroxilasa para el tratamiento de la anemia, isquemia o daño tisular causado por trastornos isquémicos. Divulga que el compuesto 10 fue efectivo para el trastorno renal crónico (CKD) en dosis más altas, tal como en la dosis de 20 mg/kg bid (aproximadamente 450 mg/día de dosis humana equivalente), cuando se administró por vía intraperitoneal a animales enfermos.

Jamadarkhana et al divulgan en *Am J. of nephology* (2012, 36: 208-218) que el compuesto ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo [a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético, un novedoso inhibidor de la HIF hidroxilasa, cuando se administró por vía intraperitoneal, se encontró efectivo en la prevención y para el tratamiento de la lesión renal aguda isquémica (AKI).

Tanto Jamadarkhana et al como el documento WO2011045811 enseñan a usar el inhibidor de la HIF hidroxilasa, ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético, para el tratamiento de la anemia, la isquemia o el daño tisular causado por un trastorno isquémico tal como la CDK o AKI, específicamente por vía parenteral.

El documento US 2011/0130414 divulga compuestos de tiazolo y oxazolo pirimidinona, y composiciones farmacéuticamente aceptables de las mismas. Estos compuestos son inhibidores de la HIF hidroxilasa.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración no parenteral, preferiblemente para administración oral, que comprende inhibidor de HIF hidroxilasa, ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (de aquí en adelante mencionado como compuesto A) que es útil en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día para tratar la enfermedad de intestino inflamatorio (de aquí en adelante referida como IBD).

Resumen de la invención:

Un aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de baja dosis que comprende ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto A) en una cantidad de 2.5 mg a 60 mg y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal .

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de baja dosis para administración oral que comprende ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto A) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, para uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal, en donde dicha composición es efectiva en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar para tratar la IBD en un mamífero.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar ácido (2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H,5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético (compuesto A) para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg. Las composiciones farmacéuticas de la invención son para administración oral.

Las composiciones de la invención proporcionan al menos un 50% de exposición local de la cantidad total de dicho compuesto administrado.

Figuras:

5 Fig. 1: puntaje DAI medio (Fig. 1a), puntaje medio de macroscopia (Fig. 1b) cambio porcentual medio en el peso corporal (Fig. 1c) y tasa de supervivencia (Fig. 1d) del modelo animal de colitis (colitis inducida por TNBS en ratones BALB/c macho) en la administración per-oral de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A o placebo (Composición sin el compuesto A).

10 Fig. 2: puntaje DAI promedio (Fig. 2a), porcentaje medio de cambio en el peso corporal (Fig. 2b) y puntaje medio de colitis (Fig. 2c) de modelo animal de colitis (colitis inducida por DSS en ratones BALB/c hembra) o animales sanos y expresión de proteínas HSP70 en tejido de colon (Fig. 2d) de modelo animal de colitis (colitis inducida por DSS en ratones BALB/c hembra) en la administración per-oral de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A o placebo (Composición sin el compuesto A).

Fig. 3: Distribución tisular del compuesto A en ileon, ciego y colon después de la administración de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A por vía oral e intraperitoneal en un modelo animal de colitis (colitis inducida por DSS en ratones BALB/c hembra).

15 Fig. 4: arquitectura de cripta y células inflamatorias en el colon de animales sanos en administración per-oral de placebo (composición sin compuesto A) (a); y en la administración per-oral de placebo (composición sin compuesto A) (b), 1 mg/kg bid de composición del compuesto A (c) y 2.5 mg/kg bid de composición del compuesto A (d) al modelo animal de colitis (colitis inducida por DSS en ratones BALB/c hembra) a los 10 días de tratamiento.

20 Fig. 5: Imágenes de colon del modelo animal de colitis (colitis inducida por TNBS en ratones BALB/c) en la administración per-oral de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A en la dosis de 1 mg/kg bid o vehículo (composición de placebo sin compuesto A).

Fig. 6: porcentaje medio de mejora en las puntuaciones DAI (Fig. 6a) y en la macroscopia (Fig. 6b) del modelo animal de colitis (colitis inducida por TNBS en ratones BALB/c macho) en la administración intraperitoneal y per-oral de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A.

25 Fig. 7: expresión de ARNm de IL-10, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$  en tejido de colon del modelo animal de colitis (colitis inducida por DSS en ratones BALB/c hembra) en 2.5 mg/kg bid (5 mg/kg/día) administración per-oral de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A o placebo (composición sin el compuesto A).

Fig. 8: arquitectura de cripta y células inflamatorias en la administración oral de placebo (composición sin compuesto A) (a), 1 mg/kg bid de compuesto A (b) al modelo animal de colitis (colitis inducida por TNBS ratones BALB/c macho) a los 6 días de tratamiento

30 Descripción detallada de la invención:

35 Los siguientes párrafos detallan diversas realizaciones de la invención. Para evitar dudas, se pretende específicamente que cualquier característica particular descrita individualmente en cualquiera de estos párrafos (o parte de la misma) se pueda combinar con una o más características adicionales descritas en uno o más de los párrafos restantes (o parte de la misma). En otras palabras, se pretende explícitamente que las características descritas a continuación individualmente en cada párrafo (o parte de las mismas) representan aspectos importantes de la invención que pueden tomarse de forma aislada y también combinados con otros aspectos importantes de la invención descritos en otra parte dentro de esta especificación como un todo, e incluyendo los ejemplos y figuras. La persona experta apreciará que la invención se extiende a tales combinaciones de características y que estas no se han citado en detalle aquí en aras de la brevedad.

40 El término "ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H, 5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético" o "compuesto A" como se usa aquí se define para significar ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H, 5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético como su base o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus polimorfos o sus ésteres. Cualquiera de estas formas puede ser cristalina o amorfa.

45 El término "enfermedad inflamatoria intestinal o IBD", como se usa aquí, es la condición que resulta debido a la inflamación del epitelio, particularmente del epitelio gastrointestinal. Incluye condiciones como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behcet y colitis indeterminada.

50 El término "cantidad efectiva", "cantidad terapéuticamente efectiva" o dosis efectiva "como se usa aquí significa la cantidad o dosis del compuesto A, que es suficiente para iniciar la respuesta terapéutica en un mamífero, incluido el ser humano.

El término "mamífero" significa un ser humano o un animal que incluye monos, primates, perros, gatos, caballos o vacas, etc., preferiblemente seres humanos.

El término "rango de dosificación" o "rango" como se describe aquí significa el rango terapéuticamente efectivo del compuesto A, que es adecuado para la administración a un mamífero.

- 5 El término "dosis baja" como se describe aquí significa la dosis diaria total para un mamífero, preferiblemente un ser humano, que es menor que 100 mg por día, preferiblemente menor que 60 mg por día, más preferiblemente menor que 50 mg por día. La conversión de dosis para diferentes tipos de mamíferos, incluido el ser humano, se puede realizar según las pautas de la FDA disponibles en [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Para el ser humano, 70 kg ha sido considerado como peso medio.
- El término "sustancialmente insoluble" como se usa aquí significa que al menos el 75% de la composición no es soluble a un pH inferior a 5. Preferiblemente, al menos el 80% de la composición no es soluble a un pH inferior a 5. Más preferiblemente al menos el 90% de la composición no es soluble a un pH inferior a 5.
- 10 El término "exposición sistémica", como se usa aquí, significa la disponibilidad del compuesto A, incluidos sus metabolitos activos, si los hay, en la circulación sistémica de un mamífero.
- El término "exposición local", como se usa aquí, significa la disponibilidad del compuesto A, incluidos sus metabolitos activos, si los hay, en el sitio afectado o área afectada o en sus alrededores.
- El término "tracto GI superior" significa la parte del tracto GI que comprende esófago, estómago y duodeno. El término "tracto GI inferior" significa la parte restante del tracto GI.
- 15 El uso de los términos "un" y "uno, una" y "el, la" y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben considerarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto.
- La presente invención provee que una composición farmacéutica de baja dosis de compuesto A es efectiva en un rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día, para uso en el tratamiento de la IBD. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A. Compuesto A, que es un inhibidor de la HIF hidroxilasa divulgado en el documento WO201145811 para el tratamiento de la anemia, isquemia o daño tisular causado por trastornos isquémicos cuando se administra por vía parenteral. La solicitud de patente divulga que el compuesto 10 se encontró efectivo para el trastorno renal crónico (CKD), a la dosis de 20 mg/kg bid (aproximadamente 450 mg/día dosis humana), cuando se administró por vía intraperitoneal a animales enfermos.
- 20 Los inventores de la presente invención han encontrado que el rango de dosificación bajo de 2.5 mg/día a 60 mg/día es un rango de dosificación óptimo que logra el efecto terapéutico deseado, cuando se administra por vía no parenteral, preferiblemente por vía oral, para el tratamiento de la IBD.
- La IBD que puede tratarse administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto A de acuerdo con la presente invención incluye condiciones similares a colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis colagenosa, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por desviación, síndrome de Behcet y colitis indeterminada. Cualquier otra enfermedad que incluya inflamación del epitelio también está dentro del alcance de la presente invención.
- 30 Ninguna de las técnicas anteriores probó la administración per-oral y, principalmente, divulgan la vía parenteral como vía de administración preferida para los inhibidores de la HIF hidroxilasa para el tratamiento de la IBD. Es una técnica general conocida por los expertos en la técnica que una cantidad efectiva de cualquier compuesto dependerá principalmente de la concentración circulante/niveles plasmáticos de la unidad estructural activa. Los inventores de la presente invención han encontrado dosis de 2.5 mg a 60 mg del compuesto A como dosis efectiva para el tratamiento de la IBD, cuando se administran por vía oral. Sorprendentemente, cuando la composición farmacéutica que comprende el compuesto A se administró por vía oral así como intraperitoneal (IP), se encontró que la dosis oral era más eficaz y proporcionaba más beneficio terapéutico que la dosis intraperitoneal, con una exposición sistémica muy menor (concentración circulante/niveles plasmáticos) y alta exposición al tejido objetivo en comparación con la IP para el tratamiento de la IBD. Por lo tanto, la presente invención proporciona una mejor eficacia terapéutica con un margen de seguridad mejorado.
- 35 Por lo tanto, una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, en donde dicha composición es efectiva en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero.
- 40 Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, en el que dicha composición es efectiva para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero cuando se administra en un rango de dosis de 2.5 mg a 60 mg por día.
- 45 Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A en una cantidad de 2.5 mg a 60 mg y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, en donde dicha composición es efectiva en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en un mamífero.
- 50

- 5 Otra realización de la presente invención proporciona el compuesto A para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg. Una realización preferida de la presente invención proporciona el compuesto A para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, en donde el compuesto A está comprendido en una composición farmacéutica que es efectiva en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día. Dicha composición farmacéutica comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante.
- Preferiblemente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración no parenteral, tal como administración oral del compuesto A.
- 10 Por lo tanto, otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración oral que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, en donde dicha composición es efectiva en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero.
- 15 Una realización preferida de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración oral que comprende el compuesto A en una cantidad de 2.5 mg a 60 mg y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, en donde dicha composición es efectiva en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en un mamífero.
- 20 La dosis efectiva de compuesto A para el tratamiento de la IBD de acuerdo con la presente invención varía de 2.5 mg a 60 mg por día o su dosis equivalente cuando está presente como sal o éster. Preferiblemente, la dosis del compuesto A es de 4.5 mg a 50 mg, más preferiblemente la dosis del compuesto A es de 4.5 mg a 40 mg. La dosis efectiva tal como se define aquí también incluye la modificación obvia del rango de dosificación en cualquiera de los dos lados, lo que no brinda un beneficio terapéutico significativo adicional y/o reduce los efectos adversos en un rango de dosis específico.
- 25 Se ha observado que el rango de dosificación mencionado anteriormente proporciona un rango de dosificación óptimamente eficaz en el que la concentración máxima efectiva en el sitio deseado se logra con una exposición sistémica mínima y por lo tanto proporciona beneficios terapéuticos en el tratamiento de la IBD con un margen de seguridad mejorado. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis en la que se proporciona una menor exposición sistémica y una mayor exposición local del compuesto A durante la administración.
- 30 Por lo tanto, otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero, en donde dicha composición proporciona al menos un 50% de exposición local de la cantidad total de dicho compuesto administrado.
- 35 La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención proporciona al menos un 50% de exposición local de la cantidad de compuesto A administrado. Preferiblemente, la composición proporciona al menos un 60% de exposición local de la cantidad de compuesto A administrado. Más preferiblemente, la composición proporciona al menos un 70% de exposición local de la cantidad de compuesto administrado.
- 40 Preferiblemente, la composición farmacéutica de baja dosis de acuerdo con la presente invención es una composición no parenteral; más preferiblemente, la composición farmacéutica de dosis baja es composición oral.
- Una realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para la liberación inmediata que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero.
- 45 Preferiblemente, la presente invención proporciona una composición no parenteral de baja dosis, particularmente una composición oral para la liberación inmediata del compuesto A para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, en donde el compuesto A es efectivo en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg.
- 50 Se observó que la composición de acuerdo con la presente invención muestra un efecto sinérgico cuando se usa un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante en la formulación del compuesto A.
- 55 Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A en una cantidad de 2.5 mg a 60 mg y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante en el que se utiliza diluyente, cuando se usa, está presente en la cantidad de 10-98% p/p de la composición total; el aglutinante, cuando se usa, está presente

en la cantidad de 1-20% p/p de la composición total; el desintegrante, cuando se usa, está presente en una cantidad de 0.1 a 15% p/p de la composición total; El agente de ajuste del pH, cuando se usa, está presente en la cantidad de 0.01-20% p/p de la composición total y el lubricante, cuando se usa está presente en la cantidad de 0.02-5% p/p de la composición total.

- 5 Adicionalmente, el portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier excipiente requerido para formular la composición de acuerdo con la presente invención, tal como agente deslizante, inhibidor del crecimiento de cristales, surfactante, polímero formador de película, plastificante, agente regulador o agente complejante. Cualquiera de tales excipientes se puede usar solo o en combinación de los mismos/otros excipientes. Cualquiera de dichos portadores puede usarse en la cantidad que sea adecuada para formular la composición de acuerdo con la presente invención.

10 Un diluyente se selecciona de celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón, fosfato de calcio dibásico, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio tribásico; azúcares tales como dextrosa, lactosa o sacarosa; alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol o eritritol; o mezclas de los mismos. El diluyente puede estar presente en una cantidad que varía de 10-98% p/p de la composición total.

- 15 Un aglutinante se selecciona de almidones tales como almidón de maíz, almidón de cereal, almidón pregelatinizado; derivados de celulosa tales como polvo de celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, hidroxietilcelulosa; polivinil pirrolidona, gelatina, polimetacrilatos, alginato de sodio, gomas, resinas sintéticas o mezclas de las mismas. El aglutinante puede estar presente en una cantidad que varía de 1 y 20% p/p de la composición total.

- 20 Un inhibidor del crecimiento de cristales es el agente que inhibe sustancialmente la precipitación del compuesto A. El inhibidor del crecimiento de cristales puede ser meglumina, copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno y similares. El inhibidor del crecimiento de cristales puede estar presente en una cantidad que varía de 0.01-20% p/p de la composición total.

- 25 Un lubricante o deslizante se selecciona de talco, estearato metálico tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc; dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio finamente dividido, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, estearil fumarato de sodio, trisilicato de magnesio; o mezclas de los mismos. El lubricante o deslizante puede estar presente en una cantidad que varía de 0.02- 5% p/p de la composición total.

- 30 Un surfactante se selecciona de uno o más surfactantes no iónicos o iónicos (es decir, catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos) adecuados para uso en composiciones farmacéuticas. Los surfactantes adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos mono de polioxietileno sorbitán, tales como los vendidos bajo el nombre de marca Tween®; laurilsulfato de sodio, derivados del aceite de ricino de polioxietileno, tales como los vendidos con el nombre de marca Cremophor®, ácidos grasos polietoxilados y sus derivados, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, esteroles y derivados del esteroles; ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus derivados, ésteres de azúcar, copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, tales como los que se venden con el nombre de marca Poloxamer®, lecitina de soja, o mezclas de los mismos. El surfactante puede estar presente en una cantidad que varía de 0.01-20% p/p de la composición total.

- 35 Un agente de ajuste del pH de acuerdo con la presente invención es cualquier agente que mantiene el pH de la composición, preferiblemente por encima de 3. Un agente de ajuste del pH es un agente orgánico o inorgánico. Los ejemplos no limitantes de tal agente son meglumina, NaOH, KOH, NH<sub>3</sub>, hidróxido de amonio, carbonatos tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio y similares. El agente de ajuste del pH también incluye un agente regulador. El agente de ajuste del pH puede estar presente en una cantidad que varía de 0.01-20% p/p de la composición total.

- 40 Un agente regulador se selecciona de fosfatos tales como fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato, fosfato de hidrógeno disódico, dodecahidrato de fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de potasio, fosfato de dihidrógeno potásico y fosfato de hidrógeno dipotásico; ácido bórico y boratos tales como borato de sodio y borato de potasio; ácido cítrico y citratos tales como citrato de sodio y citrato de disodio; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio e hidrogenocarbonato de sodio y similares. El agente regulador puede estar presente en una cantidad que varía de 0.01-20% p/p de la composición total.

- 45 Un desintegrante es glicolato de almidón de sodio, croscovidona, croscarmelosa de sodio y similares. El desintegrante puede estar presente en una cantidad que varía de 0.1-15% p/p de la composición total.

- 50 Un agente complejante se selecciona de una clase de moléculas de ciclodextrina, tales como ciclodextrinas que contienen de seis a doce unidades de glucosa, especialmente, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina, o sus derivados, tales como hidroxipropil beta ciclodextrinas, o mezclas de los mismos. El agente complejante puede estar presente en una cantidad que varía de 0.1-20% p/p de la composición total.

55 Los polímeros formadores de película se seleccionan de hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, povidona, povidona, polidextrosa, lactosa, maltodextrina, polímero acrílico o mezclas de los

mismos. Los polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad que varía de 0.1-10% p/p de la composición total.

La composición de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención puede estar sin recubrir o recubrir con un agente de recubrimiento adecuado.

- 5 Una realización alternativa de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero, en donde la composición proporciona una liberación controlada del compuesto A.

10 La composición de liberación controlada de acuerdo con la presente invención es una composición de liberación modificada, una composición de liberación prolongada, una composición de liberación retardada o una composición para el suministro específico en el sitio del compuesto A. Una composición de liberación controlada se prepara utilizando una cantidad adecuada de al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable que proporciona control liberación del compuesto A. Preferiblemente, una composición de liberación controlada de acuerdo con la presente invención es una composición de liberación retardada.

15 Por lo tanto, otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de dosis baja para administración oral que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero, en donde dicha composición es sustancialmente insoluble a un pH inferior a 5.

20 Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración oral que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero, en donde dicha composición libera al menos el 50% de dicho compuesto in vivo a un pH superior a 5.

25 Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención libera al menos el 50% de dicho compuesto in vivo a un pH superior a 5, preferiblemente la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención libera al menos el 60% de dicho compuesto in vivo a pH superior a 5, lo más preferiblemente composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención libera al menos el 70% de dicho compuesto in vivo a un pH superior a 5.

Otra realización de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración oral que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la IBD, en el que dicho vehículo es adecuado para la liberación controlada de dicho compuesto. Preferiblemente, dicho vehículo es adecuado para la liberación retardada del compuesto A.

30 Una realización preferida de la presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para administración oral que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para liberación retardada para uso en el tratamiento de IBD en un mamífero, en el que dicho vehículo está presente en una cantidad de al menos 1% p/p de la composición total. Preferiblemente, dicho portador está presente en una cantidad de al menos 2% p/p de la composición total, más preferiblemente dicho portador está presente en una cantidad de al menos 10% p/p de la composición total, más preferiblemente dicho portador está presente en una cantidad de al menos 20% p/p de la composición total.

40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica de baja dosis para liberación retardada que comprende el compuesto A y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para liberación retardada para uso en el tratamiento de la IBD en un mamífero. "Vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para liberación controlada" incluye uno o más excipientes lo que facilita la liberación controlada del compuesto A. Tales excipientes incluyen compuestos poliméricos o no poliméricos, preferiblemente compuestos poliméricos. Tales compuestos poliméricos pueden ser además polímeros solubles en agua o polímeros insolubles en agua.

45 El "polímero soluble en agua" usado en la presente composición es un polímero que es soluble o hinchable en agua. Preferiblemente, se disuelve y/o se hincha en agua a temperatura ambiente. Ejemplos no limitantes incluyen los éteres de celulosa, hidrocoloide (goma), alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona. Los éteres de celulosa incluyen carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutil celulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, hidroxibutilcelulosa, carboximetilcelulosa y sus sales. El hidrocoloide (goma) incluye goma guar, ácido alginico y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, alginato de sodio y goma xantano.

50 "Polímero insoluble en agua" utilizado en la presente invención son los polímeros que son sustancialmente insolubles en agua e incluyen éteres de celulosa tales como etilcelulosa, butilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, copolímero de etilen acetato de vinilo, acetato de polividona, acetato de polivinilo, polivinil butirato, polimetacrilatos, incluidos los copolímeros de etilacrilato/metilmetacrilato y copolímeros de metacrilato de amoniaco, incluyendo así las dispersiones disponibles comercialmente, tales como Kollicoat® MAE30DP, Eudragit® RL30D, Eudragit® NE30D y Eudragit® RS30D.



Un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para liberación retardada es cualquier portador que facilite la liberación del compuesto A en el tracto GI inferior o que obstaculice sustancialmente la liberación del compuesto A en el tracto GI superior.

5 "Vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para liberación retardada" incluye uno o más excipientes que facilitan la liberación retardada del compuesto A. Tales excipientes incluyen compuestos poliméricos o no poliméricos, preferiblemente compuestos poliméricos. Tales excipientes pueden ser dependientes del pH o independientes del pH; preferiblemente se utilizan compuestos dependientes del pH. Estos excipientes incluyen derivados de celulosa, derivados de ácido acrílico, copolímero de ácido maleico, derivados de polivinilo y similares.

10 Los derivados de celulosa incluyen el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroximetilcelulosa celulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato acetato de celulosa, maleato acetato de celulosa, trimelato acetato de celulosa, ftalato benzoato de celulosa, ftalato propionato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de etilhidroxietilcelulosa y similares. Los derivados del ácido acrílico incluyen estireno, copolímero de ácido acrílico, acrilato de metilo, copolímero de ácido acrílico, acrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de ácido acrílico de butil acrilato de estireno, ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de metilo (por ejemplo, nombres comerciales: Eudragit® L 100 y Eudragit® S), polímeros de ácido metacrílico, copolímero de acrilato de etilo. (por ejemplo, nombres comerciales: Eudragit L® 100-55), acrilato de metilo, copolímero de acrilato de octilo del ácido metacrílico y similares. Los polímeros basados en copolímero de ácido maleico incluyen copolímero de anhídrido de ácido maleico y acetato de etilo, copolímero de anhídrido de ácido maleico de estireno, copolímero de monoéster de ácido maleico de estireno, copolímero de anhídrido de ácido maleico de vinilmetiléter, copolímero de anhídrido de ácido maleico de etileno, copolímero de anhídrido de ácido maleico de vinilbutiléter, acrilonitrilo, copolímero de anhídrido de ácido maleico de acrilato de metilo, copolímero de anhídrido del ácido maleico de estireno acrilato de butilo y similares. Los polímeros basados en derivados de polivinilo incluyen ftalato de alcohol polivinílico, ftalato de polivinilacetato, ftalato de butilato de polivinilo, ftalato de polivinilacetato y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden contener adicionalmente excipientes tales como colorantes seleccionados de tintes F.D. y C. y D. y C., dióxido de titanio y similares.

25 Una vía preferida de administración de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención a los mamíferos es la vía no parenteral, más preferiblemente la vía oral, pero alternativamente la vía intrarrectal también se puede usar para la administración de la composición.

30 La composición farmacéutica de la presente invención que está libre de cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable también forma parte de esta invención. La composición farmacéutica como se describe aquí puede obtenerse en cualquier forma adecuada tal como tableta, cápsula, polvo, solución oral, suspensión, gel rectal, espuma rectal, enema rectal o supositorio y similares.

35 La divulgación también proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica de baja dosis de la presente invención. La composición de acuerdo con la presente invención se puede preparar mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como mezclando el compuesto A con vehículos farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, se pueden emplear técnicas de granulación en húmedo o granulación en seco para la preparación de la composición de acuerdo con la presente invención.

40 Alternativamente, la composición de la presente invención se puede preparar como una formulación basada en matriz en la que el compuesto A se dispersa dentro de una matriz. Alternativamente, el compuesto A que contiene partículas puede recubrirse con vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables. Los tipos de partículas incluyen gránulos, pellas, minitables, micropartículas o perlas.

La composición rectal puede ser preparada por un experto en la materia tal como se conoce en la técnica.

Otra realización de la presente invención proporciona el uso del compuesto A para la preparación de una composición farmacéutica de baja dosis de acuerdo con la presente invención.

45 La composición farmacéutica de baja dosis de acuerdo con la presente invención se puede administrar una vez al día o dos veces al día para lograr un efecto terapéutico. Preferiblemente, la composición farmacéutica de baja dosis de acuerdo con la presente invención se administra dos veces al día para lograr un efecto terapéutico.

50 La composición farmacéutica de baja dosis que comprende el compuesto A de acuerdo con la presente invención puede comprender además otro agente adecuado para el tratamiento de la IBD que incluye modificadores inmunitarios o fármacos antiinflamatorios. Alternativamente, la composición farmacéutica puede administrarse junto con otros agentes adecuados para el tratamiento de la IBD, incluidos los modificadores inmunitarios o los fármacos antiinflamatorios.

La invención de acuerdo con la presente invención puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención:

55 Ejemplo 1a:

ES 2 712 705 T3

Componente	Cantidad de excipientes en mg		
	i	ii	iii
Composiciones			
Compuesto A	2.5	10	40
Manitol	20.63	22.5	-
Meglumina	0.63	2.50	10.00
Celulosa microcristalina	55.63	42.50	10.00
Estearato de magnesio	1.0	1.0	1.0
Polisorbato	-	-	2.0
HPMC	1.0	1.0	1.0
Glicolato de almidón de sodio	4.63	6.50	14.0
Hidroxipropil celulosa	1.0	1.0	1.0
Talco	0.40	0.40	0.40
Dióxido de titanio	1.00	1.00	1.00

5 La celulosa microcristalina (MCC), el manitol, la meglumina y el glicolato de almidón de sodio (SSG) se tamizaron con el compuesto A y se mezclaron en seco en el mezclador Rapid Granulator (RMG) durante 10 minutos, seguido de la  
 10 granulación con agua en RMG. Después de secar los gránulos a 60-70 °C en un secador de lecho fluidizado (FBD), los gránulos se dimensionaron usando un granulador oscilante, seguido de una mezcla en un mezclador de conta durante aproximadamente 5 minutos. Estos gránulos se mezclaron con una mezcla de MCC, manitol y SSG para las composiciones i y ii. La mezcla obtenida se lubricó con estearato de Mg usando un mezclador de conta durante aproximadamente 5 minutos, seguido de compresión en una máquina de compresión rotatoria para formar una tableta. El recubrimiento de sellado de HPMC, HPC, talco y solución de dióxido de titanio en agua se aplicó sobre la tableta preparada. Se siguió un procedimiento similar para la composición iii.

Ejemplo 1b:

Componente	Cantidad de excipientes en mg		
	i	ii	iii
Composiciones			
Compuesto A	2.5	10	40
Celulosa microcristalina	55.63	42.50	10.00
Manitol	20.63	22.50	10.00
Meglumina	0.63	2.50	10.00
Glicolato de almidón de sodio	4.63	6.50	14.00
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00

ES 2 712 705 T3

Componente	Cantidad de excipientes en mg		
	i	ii	iii
Composiciones			
HPMC	1.00	1.00	1.00
Hidroxi Propil Celulosa (HPC)	1.00	1.00	1.00
Talco	1.63	1.63	1.63
Dióxido de titanio	1.00	1.00	1.00
Dispersión de ácido metacrílico- copolímero de etilacrilato (1:1) 30%	2.46	2.46	2.46
Propilen Glicol	0.74	0.74	0.74

La celulosa microcristalina (MCC), el manitol, la meglumina y el glicolato de almidón de sodio (SSG) se tamizaron con el compuesto A y se mezclaron en seco en el mezclador Rapid Granulator (RMG) durante 10 minutos, seguido de la granulación con agua en RMG. Después de secar los gránulos a 60-70 °C en un secador de lecho fluidizado (FBD), los gránulos se dimensionaron usando un granulador oscilante, seguido de una mezcla en un mezclador de conta durante aproximadamente 5 minutos. Estos gránulos se mezclaron con una mezcla de MCC, manitol y SSG para las composiciones i y ii, mientras que con SSG solo para la composición iii. La mezcla obtenida se lubricó con estearato de Mg usando un mezclador de conta durante aproximadamente 5 minutos, seguido de compresión en una máquina de compresión rotatoria para formar una tableta. El recubrimiento de sellado de HPMC, HPC, talco y solución de dióxido de titanio en agua se aplicó sobre una tableta preparada, que se recubrió adicionalmente con un recubrimiento entérico que comprendía dispersión de ácido metacrílico-copolímero de etilacrilato (1:1) al 30%, propilenglicol y talco. Las tabletas preparadas se almacenaron en una botella de HDPE. El perfil de disolución in vitro de las tabletas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1b se probó en 900 ml de fluido intestinal simulado en estado de ayuno con pH 5, es decir, acetato de sodio 50 mM/FaSSIF a 37 °C. Para imitar el estado in vivo, la disolución se verificó en fluido intestinal simulado que tiene pH 5 con enzimas tales como FaSSIF. FaSSIF o el fluido intestinal simulado en estado de ayuno se preparan según USP. También se evaluó la disolución in vitro a un pH más bajo, tal como HCl 0.1 N. Los resultados se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1

Composición	Disolución en 0.1 N HCl, 75 RPM, 900 mL, 37°C		Disolución en acetato de sodio 50mM /FaSSIF. pH 5.0, 75 RPM, 900 mL, 37°C en el intervalo de tiempo en min							
	1 Hora	2 Horas		0	5	10	15	20	30	45
Ej 1b (i)	0	0	Acetato de sodio	0	0.0	16.1	78.8	78.8	96.6	101.2
Ej 1b (i)	0	0	FaSSIF	0	5.7	7.9	17.9	59.5	78.4	87.7
Ej 1b (ii)	0	0	Acetato de sodio	0	0.0	18.4	59.0	75.7	93.4	99.1
Ej 1b (ii)	0	0	FaSSIF	0	0.0	0.0	12.6	76.2	97.9	101.6
Ej 1b (iii)	0	0	Acetato de sodio	0	0.0	7.7	43.9	76.1	98.6	98.0
Ej 1b (iii)	0	0	FaSSIF	0	0.0	0.0	0.0	14.4	62.7	97.8

Los resultados dados anteriormente en la tabla 1 muestran que la composición de acuerdo con la presente invención es sustancialmente insoluble a pH ácido, específicamente a pH por debajo de 5 y la composición liberaría el compuesto A en el tracto GI inferior, es decir, por encima de pH 5.

Ejemplo 2. Composición intrarrectal.

Componente	Cantidad de excipientes en %
Compuesto A	2.5-60mg
Poloxámero 407	10-30%
Polietilenglicol	15-30%
Fosfato de hidrógeno de potasio	0-5%

5

Ejemplo 3: Preparación del modelo de colitis inducida por TNBS

Animal con colitis inducida por TNBS (ácido 2,4,6 trinitrobenzeno sulfónico) es un modelo establecido para la IBD. Los ratones BALB/c macho se mantuvieron en ayunas durante 16 horas y se les administró 0.1 ml de solución de TNBS (que contiene 1.5 mg de TNBS en etanol al 50%) por vía rectal 4 cm dentro del ano con la ayuda de un catéter de polietileno flexible BAJO anestesia con isoflurano. Inmediatamente después de la administración de TNBS, los ratones se mantuvieron verticalmente en una posición cabeza abajo durante 45-60 segundos adicionales para asegurar la retención y distribución de la solución de TNBS en el colon del animal. (Fiorucci et al, Immunity, 2002; Vol. 17; 769-780)

10

Ejemplo 4: Evaluación farmacocinética del compuesto A en el modelo de colitis inducida por TNBS (administración intraperitoneal (IP) y administración peroral (PO))

15

La composición farmacéutica que comprende el compuesto A se administró a ratones con colitis inducida por TNBS (desarrollada de acuerdo con el ejemplo 3) a la dosis de 1 mg/kg de compuesto A dos veces al día, a un volumen de dosificación de 10 ml/kg por vía intraperitoneal y vía oral. La dosificación se inició un día antes de la inducción (día -1) de la colitis por TNBS. Las muestras de sangre de los animales tratados se recolectaron antes de la administración de la quinta dosis (0 min) y en diversos puntos de tiempo después de la administración de la quinta dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron dentro de una hora de recolección a 4000 rpm durante 10 minutos a 4°C y se separó el plasma. Estas muestras de plasma se analizaron para determinar los niveles de compuesto A utilizando el método LC-MS/MS. Los parámetros farmacocinéticos del compuesto A se calcularon mediante un método de análisis no compartimental utilizando Phoenix WinNolin versión 6.2. Los resultados farmacocinéticos se resumen en la tabla 2.

20

25

Tabla 2

Parámetro	Unidad	Per Oral	Intraperitoneal
C <sub>max</sub>	ng/mL	13.20	399.24
AUC <sub>0-12</sub>	hr*ng/mL	63.08	255.91

Ejemplo 5: Efectividad de la composición farmacéutica del compuesto A en el modelo de colitis inducida por TNBS (administración peroral (PO))

30

35

La composición farmacéutica que comprende el compuesto A se administró por vía oral a ratones con colitis inducida por TNBS (como se desarrolló de acuerdo con el ejemplo 3) a la dosis de 1 mg/kg de compuesto A dos veces al día, a 10 ml/kg de volumen de dosificación. La dosificación se inició un día antes de la inducción (día -1) de la colitis por TNBS. Atenuación relacionada con el tratamiento en la pérdida de peso corporal, índice de actividad de la enfermedad mejorado (DAI, una puntuación compuesta que va de 0 a 12 como máximo, considerando la pérdida de peso corporal, la consistencia fecal y la presencia o ausencia de sangre oculta en las heces), colon más saludable (puntuación de macroscopia) y la tasa de supervivencia se estableció en los animales tratados durante 6 días (desde el día -1 hasta el día 4) para verificar la eficacia del compuesto A. Los pesos corporales se controlaron diariamente, el DAI se capturó el día 2 y el día 4 mientras que el daño colónico (puntuación de macroscopia y puntuación histopatológica) se puntuó con base en la extensión del daño colónico. La evaluación histopatológica del daño colónico se realizó en secciones

de tejido de colon fijadas con formalina, teñidas con hematoxilina y eosina, a un aumento de 10X con un microscopio Leica® DM2500, después de la finalización del estudio. Al grupo placebo se le dio una composición similar sin el compuesto A. Los resultados se dan en la Fig. 1a-1d. (\*p <0,05 vs placebo/vehículo {composición sin compuesto A}), Fig. 5 y Fig. 8.

- 5 Observación: Los datos de la tabla 2 muestran claramente que a una dosis igual del compuesto A, se encontró que la administración oral proporciona una concentración sistémica significativamente más baja en comparación con la administración de IP, pero aún así la dosis oral se encontró eficaz (Figla-Id). Los resultados de la Fig. 1, la Fig. 5 y la Fig. 8 muestran que la composición del compuesto A proporcionó un beneficio terapéutico al mejorar el índice de actividad de la enfermedad, atenuando la extensión del daño del colon, reduciendo la tasa de pérdida de peso y mejorando la tasa de supervivencia en animales enfermos.

Ejemplo 6: Eficacia comparativa de la composición farmacéutica del compuesto A administrado por vía oral y vía intraperitoneal

- 15 Similar a los procedimientos dados anteriormente en el Ejemplo 5, la composición farmacéutica del compuesto A se administró, dos veces al día, en ratones con colitis inducida por TNBS por vía intraperitoneal y vía oral. Los animales tratados se analizaron para mejorar el índice de actividad de la enfermedad y colon más saludable (puntuación de macroscopia). Los resultados se resumen en la Fig. 6a y 6b.

Observación: los datos proporcionados en las Figs. 6a y 6b muestran que la administración oral del compuesto A demostró una mejor eficacia terapéutica en comparación con la administración de IP incluso en dosis más bajas.

- 20 Ejemplo 7: Efectividad de la composición farmacéutica del compuesto A en el modelo de colitis inducida por DSS (Sulfato de dextrano sódico)

- 25 Se proporcionó DSS al 5% (MW-36000-50000) disuelto en agua potable a ratones BALB/c hembra durante 11 días (Gunther et al, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1999; Vol. 292, No. 1; 22- 30) seguido de un período libre de DSS hasta el día 14. La composición farmacéutica que comprende el compuesto A se administró a estos animales desde el día 5 hasta el día 14 en la dosis de 1 y 2.5 mg/kg de compuesto A dos veces al día, a 10 ml/kg de volumen de dosificación por vía oral (PO). Al grupo placebo se le dio una composición similar sin el compuesto A. El placebo (composición sin el compuesto A) también se administró a animales sanos, a los que se les dio solo agua potable y se representaron como placebo (agua). La atenuación relacionada con el tratamiento en la pérdida de peso corporal, el índice de actividad de la enfermedad mejorado (DAI, una puntuación compuesta que varía de 0 a 12, considerando la pérdida de peso corporal, la consistencia fecal y la presencia o ausencia de sangre oculta en las heces) y la histopatología del colon (Puntuación) fueron establecido en 10 días de animales tratados (del día 5 al día 14) para verificar la eficacia del compuesto A. Los pesos corporales se monitorizaron diariamente, se capturó el DAI cada día alterno, mientras que la evaluación histopatológica del daño colónico se realizó en tejido de colon fijado con formalina después de la finalización del estudio. similar al ejemplo 5. Los resultados se resumen en la Fig. 2a-2c. (\* p <0.05 vs placebo (5% DSS)) y Fig. 4.

- 35 Observación: Estos resultados de las Fig. 2 y 4 muestran que la composición del compuesto A proporcionó un beneficio terapéutico al reducir la tasa de pérdida de peso, mejorar el índice de actividad de la enfermedad, atenuar la extensión del daño del colon y preservar la arquitectura tisular en animales enfermos.

Ejemplo 8: Distribución tisular del compuesto A en el modelo de colitis inducida por DSS.

- 40 Se proporcionó DSS al 5% (MW-36000-50000) disuelto en agua potable a ratones BALB/c hembra durante 7 días. La composición farmacéutica que comprende el compuesto A se administró dos veces al día a estos animales a partir del día 5 por vía oral a la dosis de 1 mg/kg del compuesto A e intraperitonealmente a la dosis de 0.25 mg/kg del compuesto A, a 10 ml/kg de volumen de dosificación.

- 45 6 horas después de la primera dosis en la administración de la composición al séptimo día, se sacrificaron los animales; se realizó una perfusión de todo el cuerpo a través del corazón utilizando solución salina regulada con fosfato frío, seguida de una recolección de tejidos de interés, que se enjuagaron además con regulador PBS para eliminar cualquier contenido residual de GI. Los niveles de plasma y tejido del compuesto A se estimaron utilizando el método LC-MS/MS. Los resultados se resumen en la Fig. 3.

- 50 Observación: Los datos muestran claramente que a cuatro veces las diferencias en la dosis administrada por vía oral e intraperitoneal, se encontró que la exposición media del compuesto A en el tejido de interés mediante la administración oral era de 6 a 21 veces mayor que la obtenida con la administración intraperitoneal.

Ejemplo 9: Excreción del compuesto A en heces.

- 55 El 5% de DSS (MW-36000-50000) disuelto en agua potable se proporcionó a ratones BALB/c hembra durante la duración del estudio de 9 días. La administración individual de la composición farmacéutica que comprende el compuesto A a la dosis de 1 mg/kg del compuesto A, a 10 ml/kg de volumen de dosificación se realizó por vía oral el día 5. Se recolectaron heces durante las 96 horas posteriores a la administración de la composición. Las heces

recolectadas se analizaron para determinar los niveles de compuesto A utilizando el método LC-MS/MS. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Animals No	Cantidad total de Compuesto A en heces (µg)	Cantidad de Compuesto A administrado (µg)	% de recuperación en heces
1	12.71	25.00	50.88
2	12.08	19.00	63.60
3	15.34	24.00	63.92
4	13.71	22.00	62.35
5	12.63	24.00	52.66
% medio de recuperación en heces			58.68
SD			6.37

- 5 Observación: Los resultados anteriores de la tabla 3 muestran que más del 50% del compuesto A se recupera de las heces, cuando se administró una composición oral de acuerdo con la presente invención a animales enfermos.

#### Ejemplo 10: Expresión de HSP70 en colon

10 El efecto de la administración oral de la composición farmacéutica del compuesto A sobre la expresión de HSP70 se verificó en el modelo DSS de colitis. El 5% de DSS (MW-36000-50000) disuelto en agua potable se proporcionó a ratones BALB/c hembra durante 5 días. La dosis individual de compuesto A se administró a estos animales el día 5. La composición que comprende el compuesto A se administró a una dosis de 2.5 mg/kg, a 10 ml/kg de volumen de dosificación por vía oral (PO). El grupo placebo recibió una composición similar sin el compuesto A. Seis horas después de la administración, los animales se sacrificaron y el colon se procesó para la preparación del extracto de tejido completo. Las proteínas se separaron en SDS-PAGE seguido de inmunotransferencia, empleando el anticuerpo HSP70. Los resultados se presentan en la Fig. 2d.

15 Observación: se observó que la administración oral de la composición farmacéutica del Compuesto A dio como resultado una inducción pronunciada de HSP70 en el colon en comparación con el placebo respectivo (composición sin el compuesto A).

#### Ejemplo 11: Expresión de marcador inflamatorio en colon

20 El efecto de la administración oral de la composición farmacéutica del compuesto A sobre la expresión de ARNm de interleuquina (IL) -10, TNF- $\alpha$ , e interferón (INF)- $\gamma$  se evaluó en el modelo de colitis con DSS. La composición farmacéutica que comprende el compuesto A se administró 2.5 mg/kg dos veces al día, desde el día 5 hasta el día 14, los ratones con colitis inducida por DSS (según se desarrolló de acuerdo con el ejemplo 7) por vía oral (PO). Los animales se sacrificaron el día 14 y el colon se procesó para la preparación de extracto de tejido completo. La expresión de ARNm de interleuquina (IL) -10, TNF- $\alpha$  e interferón (INF) - $\gamma$  junto con la expresión de ARNr 18S se monitorizó mediante el uso de cebadores y sondas específicos de genes (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) mediante reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real en ABI 7900 HT (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). La expresión de ARNm se normalizó en relación con la expresión de ARNr 18S. Al grupo placebo se le dio una composición similar sin el compuesto A. Los resultados, como se dan en la Fig. 7, se expresaron como una inducción de veces en comparación con el placebo (composición sin el compuesto A).

30 Observación: Se observó que la administración oral de la composición farmacéutica del Compuesto A di como resultado la reducción de la expresión de citoquinas proinflamatorias, TNF $\alpha$  e INF $\gamma$  y en la elevación de la expresión de la citoquina antiinflamatoria IL-10.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica de baja dosis que comprende ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H, 5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad de 2.5 mg a 60 mg y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante, para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 10 2. Una composición farmacéutica de baja dosis que comprende ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H, 5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético o su sal farmacéuticamente aceptable y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, en donde dicha composición es efectiva en la rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día.
3. La composición farmacéutica de baja dosis para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes es para administración no parenteral.
4. La composición farmacéutica de baja dosis para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha administración no parenteral es oral.
- 15 5. ácido [(2-hidroxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-4H, 5H-10-tia-1,4a-diaza-benzo[a]azuleno-3-carbonil)-amino]-acético o su sal farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg.
6. El compuesto para uso de la reivindicación 5, en el que el compuesto está comprendido en una composición farmacéutica que es efectiva en el rango de dosificación de 2.5 mg a 60 mg por día.
- 20 7. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que la composición farmacéutica comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyente, aglutinante, desintegrante, agente de ajuste del pH y lubricante.
8. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el compuesto es para tratamiento por administración no parenteral.
- 25 9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que el compuesto es para el tratamiento por administración oral.

Fig. 1

Fig. 1a

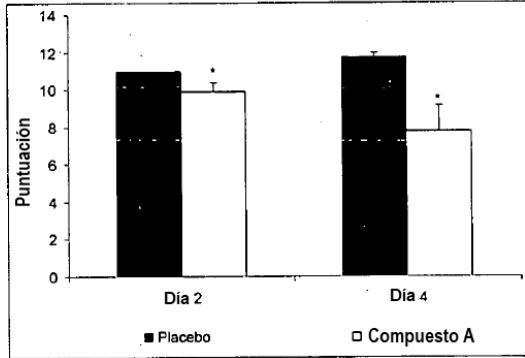


Fig. 1b

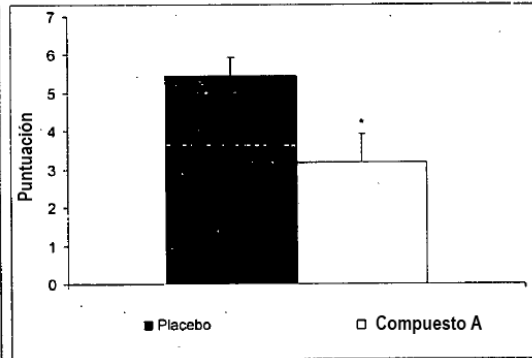


Fig. 1c

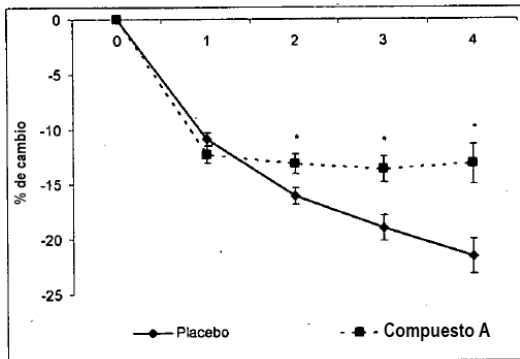


Fig. 1d

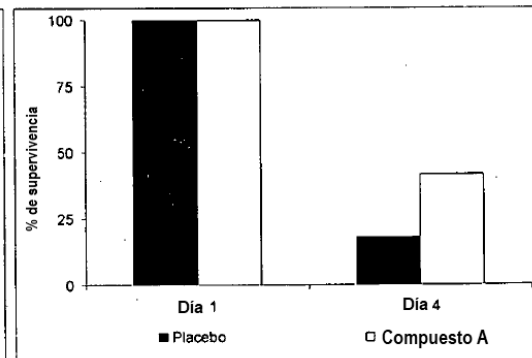




Fig. 2

Fig. 2a

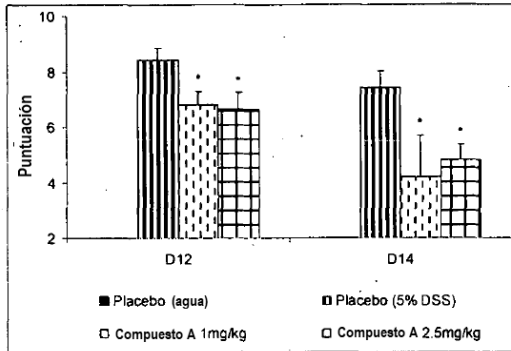


Fig. 2b

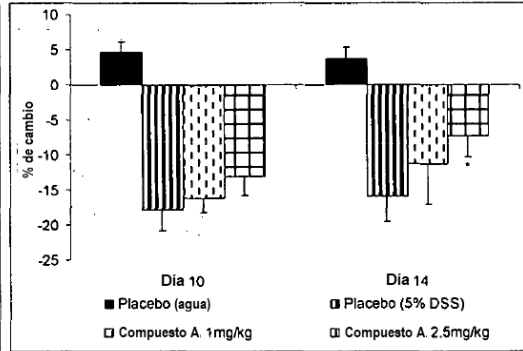


Fig 2c

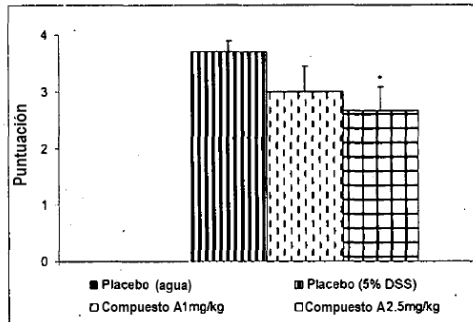
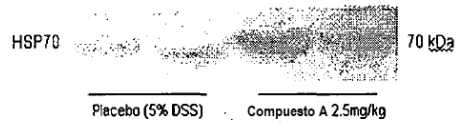


Fig 2d



**Fig. 3**

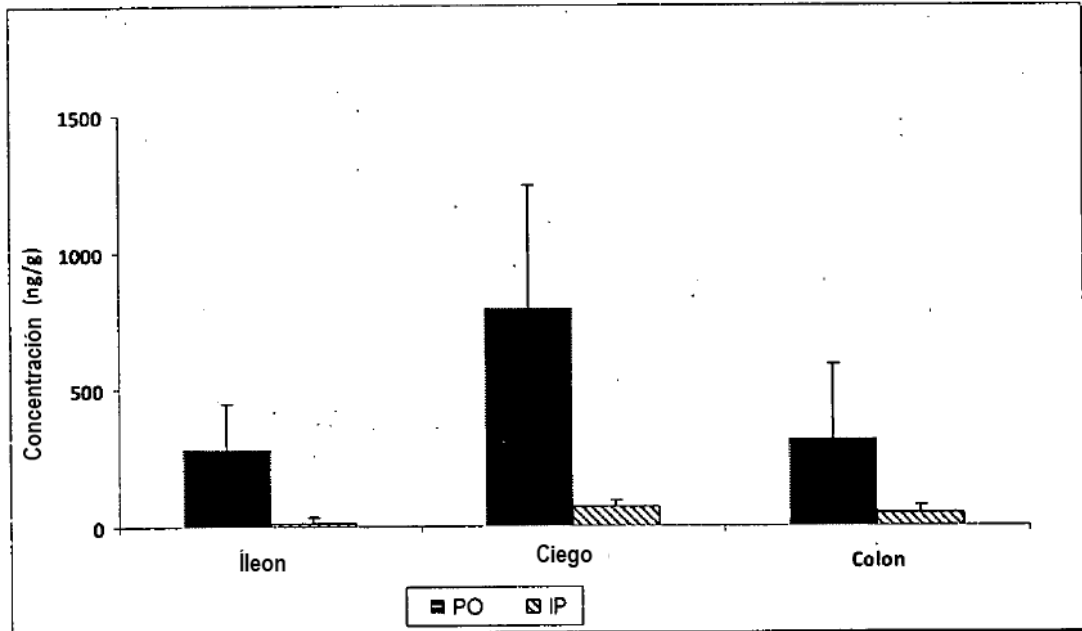


Fig. 4

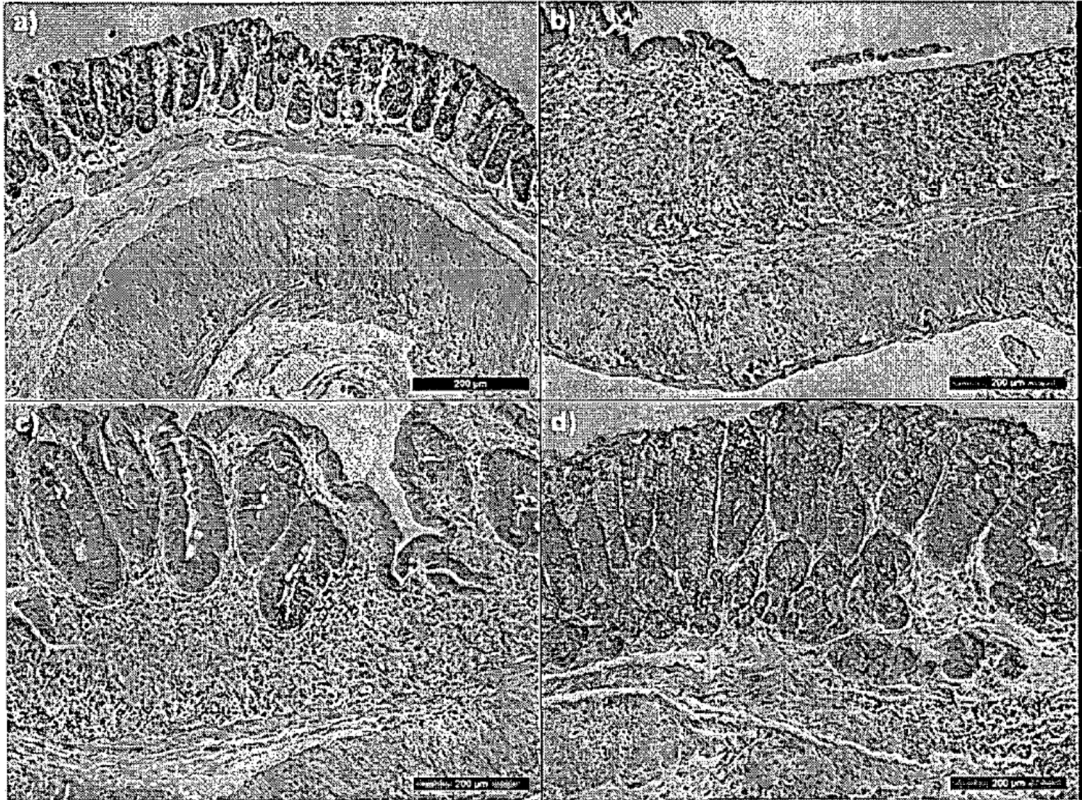


Fig 5

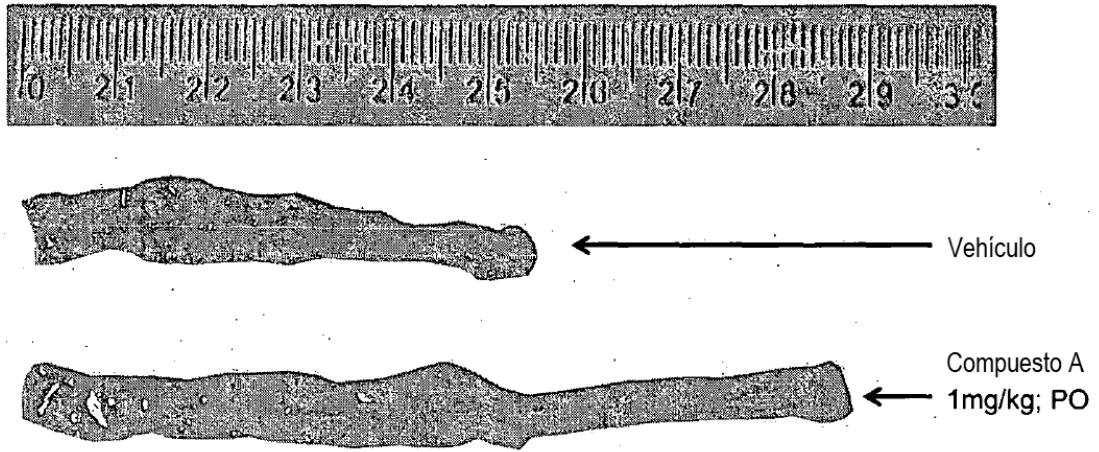


Fig. 6

Fig. 6a

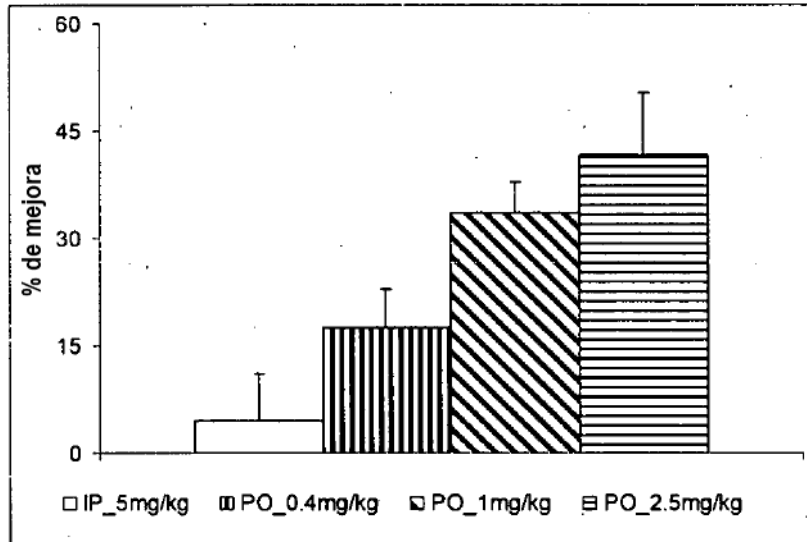


Fig. 6b

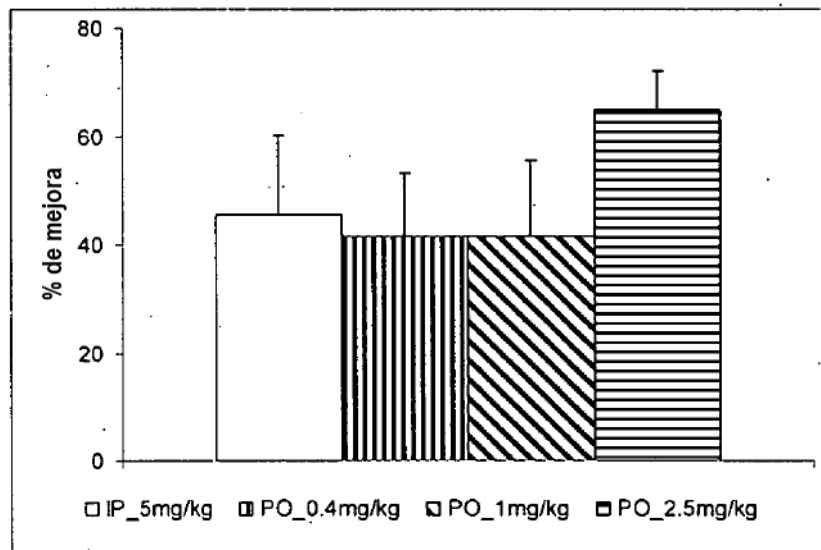


Fig. 7

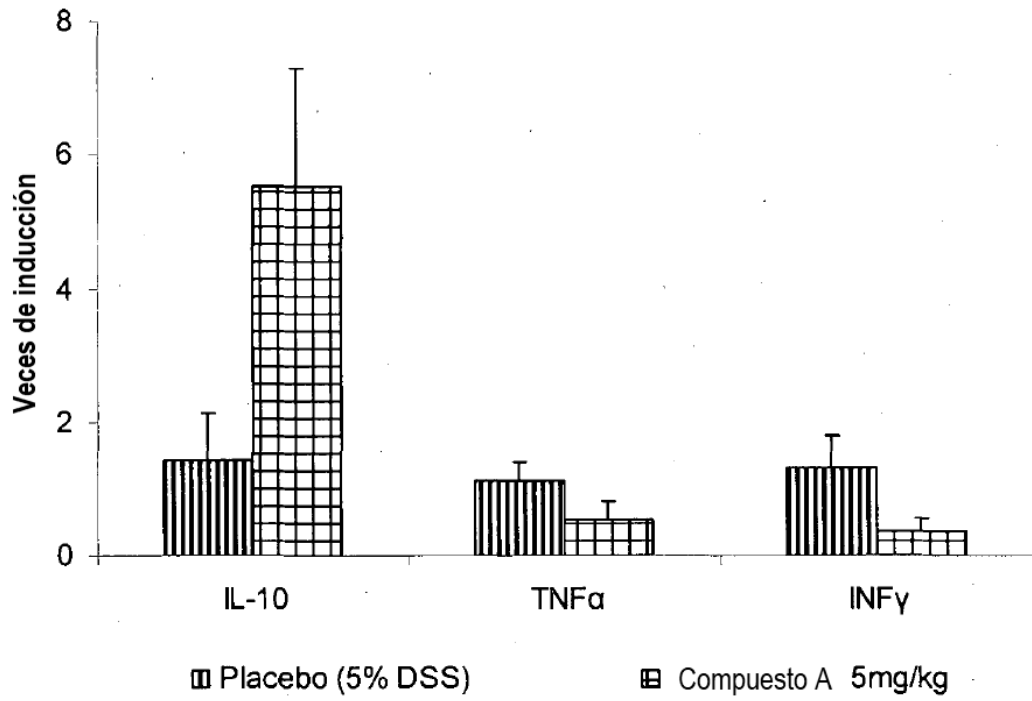


Fig. 8

