

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 340**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/027061**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152198**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14715519 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019** **EP 2968180**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos y sus usos**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785492 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2019

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
1 Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

CALDWELL, BRETT

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 733 340 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

Compuestos heterocíclicos y sus usos

Campo

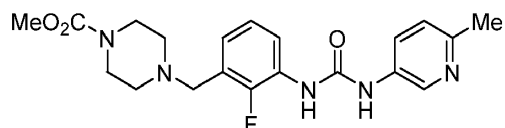
- 5 Se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil.

Antecedentes

- 10 El sarcómero cardíaco es una unidad básica de contracción muscular en el corazón. El sarcómero cardíaco es una estructura citoesquelética altamente ordenada compuesta por miosina del músculo cardíaco, actina y un grupo de proteínas reguladoras. El descubrimiento y el desarrollo de activadores de miosina del músculo cardíaco de molécula pequeña conduciría a tratamientos prometedores para la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. La miosina del músculo cardíaco es la proteína motriz citoesquelética en el cardiomiocito. Es directamente responsable de la conversión de energía química en fuerza mecánica, dando como resultado la contracción del músculo cardíaco.

- 15 Agentes inotrópicos positivos actuales, tales como agonistas de receptores beta-adrenérgicos o inhibidores de la actividad de fosfodiesterasa, incrementan la concentración de calcio intracelular, incrementando de ese modo la contractilidad del sarcómero cardíaco. Sin embargo, el incremento en los niveles de calcio incrementa la velocidad de contracción del músculo cardíaco y acorta el tiempo de expulsión sistólica, que se ha relacionado con efectos secundarios potencialmente mortales. En contraste, los activadores de miosina del músculo cardíaco trabajan
20 mediante un mecanismo que estimula directamente la actividad de la proteína motriz miosina del músculo cardíaco, sin incrementar la concentración de calcio intracelular. Aceleran la etapa limitativa de la velocidad del ciclo enzimático de la miosina y lo cambian en favor del estado productor de fuerza. En lugar de incrementar la velocidad de contracción cardíaca, este mecanismo prolonga el tiempo de expulsión sistólica, lo que da como resultado un incremento de la contractilidad del músculo cardíaco y el gasto cardíaco de un modo potencialmente más eficaz para
25 el oxígeno.

La Patente de EE. UU. N° 7.507.735 y la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 2007/0161617 divulgan un género de compuestos, incluyendo omecamtiv mecarbil (AMG 423, CK-1827452), que tienen la estructura:



- 30 Omecamtiv mecarbil es el primero en la clase de un activador de miosina cardíaca, la proteína motriz que provoca la contracción cardíaca. Se está evaluando como un tratamiento potencial de la insuficiencia cardíaca en formulaciones tanto intravenosas como orales con el objetivo de establecer un nuevo proceso continuo de cuidado para pacientes en los entornos tanto hospitalario como ambulatorio.

- 35 Estudios clínicos que proporcionan un aporte I.V. de omecamtiv mecarbil han mostrado que se pueden aportar con seguridad y eficacia niveles plasmáticos del fármaco. Sin embargo, las formulaciones de liberación estándar y algunas formulaciones de liberación prolongada daban relaciones de pico a valle que pueden ser demasiado grandes para proporcionar una cantidad segura y eficaz de omecamtiv mecarbil a pacientes que necesiten el fármaco en un entorno crónico o preventivo (Véase la Figura 3). Según esto, sería deseable una formulación de liberación sostenida eficaz para una seguridad y una eficacia incrementadas para el paciente.

Sumario

- 40 Se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

una capa de fármaco que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma;

una capa de hinchamiento; y

un revestimiento de membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte.

- 45 También se proporcionan métodos para la preparación de estas formulaciones farmacéuticas.

También se proporcionan estas formulaciones farmacéuticas para el uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama de flujo para la preparación de comprimidos de liberación inmediata (IR) de omecamtiv mecarbil (25 mg) (no según la invención).

La Figura 2 es un diagrama de flujo para la preparación de comprimidos de núcleo hinchable de MR de 25 mg de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil (F1 y F2).

5 La Figura 3 muestra la exposición de voluntarios sanos (concentración plasmática (ng/ml) frente al tiempo (h)), en ayunas (parte superior) y con alimento (parte inferior) para una composición de liberación inmediata (IR) y dos formulaciones farmacéuticas con diferentes perfiles de liberación descritas en la presente (Comprimido de Núcleo Hinchable – perfil de liberación 1 = SCT-F1, Comprimido de Núcleo Hinchable – perfil de liberación 2 = SCT-F2). El estudio era un estudio de diseño de bloques incompleto con grupos cruzados tetradireccionales abierto aleatorizado en sujetos adultos sanos:

- 60 sujetos; 1 centro en los EE. UU.
- 12 tratamientos totales (cada tratamiento tomado 20 veces)
- Diversas formulaciones; Cada una tomada en ayunas o con alimento
- Cada sujeto se aleatorizará hasta 1 secuencia
- 15 • Cada sujeto recibe 4 de 12 tratamientos posibles
- Cada período ~7 días; Duración del estudio: 27 días (Período 4: 5 días)

La Figura 4 es una tabla con datos farmacocinéticos para una composición de liberación inmediata y dos formulaciones farmacéuticas descritas en la presente.

La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo (XRPD) para la Forma A.

20 La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo (XRPD) de una forma salina de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil en condiciones de humedad relativa variables.

La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo (XRPD) de una forma salina de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil a temperaturas variables.

25 La Figura 8 muestra una superposición de patrones de XRPD para las Formas A, B y C de sal de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil.

Descripción detallada

A menos que se especifique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican a términos encontrados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

30 "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo: a) prevenir la enfermedad, esto es, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad; b) inhibir la enfermedad; c) frenar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o d) aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de los síntomas clínicos. El tratamiento de enfermedades y trastornos de la presente está destinado a incluir además la administración profiláctica de una formulación farmacéutica descrita en la presente a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita un tratamiento

35 preventivo, tal como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz, cuando se administre a un ser humano o un paciente no humano, para tratar una enfermedad, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o un trastorno sensible a la activación de miosina. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente, por ejemplo al ensayar la concentración en sangre

40 de la entidad química, o teóricamente, al calcular la biodisponibilidad.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto (es decir, hidrocloreto), fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como

45 acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4, y sales similares. De forma similar, cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías que se pueden usar para preparar sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables atóxicas.

El término "hidrato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de agua y un compuesto, incluyendo, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, etc.

50

"Forma cristalina", "polimorfo" y "nueva forma" se pueden usar intercambiabilmente en la presente, y se entiende que incluyen todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular.

La memoria descriptiva y las reivindicaciones contienen un listado de especies usando el lenguaje "seleccionado de ... y ..." y "es ... o ..." (a veces denominados grupos de Markush). Cuando se usa este lenguaje en esta solicitud, a menos que se indique otra cosa, se entiende que incluye el grupo como un todo, o cualesquiera miembros individuales del mismo, o cualesquiera subgrupos del mismo. El uso de este lenguaje tiene meramente propósitos de abreviatura y no se entiende que limite de ningún modo la eliminación de elementos individuales o subgrupos según sea necesario.

Se proporciona una formulación farmacéutica como la definida en la reivindicación 1, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente exhiben una reducción en la fluctuación de la concentración plasmática (según se muestra en la Figura 4), que se espera que conduzca a una reducción de los efectos secundarios y una mejora de la seguridad y la eficacia. También se espera que las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente mejoren el cumplimiento terapéutico del paciente al reducir la frecuencia de dosificación. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son fisicoquímicamente estables.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente empiezan a liberar fármaco poco después de la introducción en el entorno de uso. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, las formulaciones farmacéuticas liberan al menos 5% en peso del fármaco, tal como al menos 10% en peso del fármaco en 2 horas después de la introducción en el entorno de uso, donde estos porcentajes corresponden a la masa de fármaco liberada del núcleo con relación a la masa total de fármaco originalmente presente en el núcleo. Al empezar rápidamente la liberación del fármaco, la forma de dosificación acorta el tiempo requerido para alcanzar una concentración máxima de fármaco en un entorno de uso e incrementa la cantidad total de tiempo durante el cual el fármaco está en un entorno de uso, dando como resultado un incremento en la absorción y una mayor biodisponibilidad.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, las formulaciones farmacéuticas liberan el fármaco de un modo controlado, tal como a una velocidad sustancialmente constante. Así, en algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, las formulaciones farmacéuticas no liberan más de aproximadamente 60% en peso del fármaco, por ejemplo, no más de aproximadamente 50% en peso del fármaco, en el entorno de uso en 2 horas después de la introducción en el entorno de uso.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la velocidad de liberación de fármaco desde las formulaciones farmacéuticas es suficientemente alta para permitir la liberación del fármaco en un espacio de tiempo que permita que una fracción sustancial del fármaco aportado sea absorbida en la corriente sanguínea. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, las formulaciones farmacéuticas liberan al menos 60% en peso del fármaco, tal como al menos 70% en peso del fármaco, al entorno de uso en 16 horas después de la introducción en el entorno de uso.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, las formulaciones farmacéuticas liberan una cantidad sustancial del fármaco contenido dentro de las formulaciones farmacéuticas, dejando una cantidad residual de fármaco relativamente pequeña después de 24 horas.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende una doble capa, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil, está dispersada en una matriz polimérica hidrófila en una capa (es decir, la capa de fármaco), conteniendo la segunda capa (capa de hinchamiento) una clase de polímero más viscosa. La doble capa está revestida con una membrana semipermeable que comprende una abertura de aporte. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la velocidad de liberación del fármaco es modulada por la captación de agua en el núcleo del comprimido a través de la membrana, que da como resultado el hinchamiento de las capas hidrófilas y la extrusión resultante de la capa de fármaco menos viscosa a través de la abertura de aporte.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación tiene una velocidad de liberación in vitro inferior debido a la velocidad inferior (es decir permeabilidad reducida) de captación de agua en el núcleo, que es modulada por la composición y el peso del revestimiento.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la exposición a omecamtiv mecarbil de dos a doce horas después de la dosificación en seres humanos está entre 40 y 70 ng/ml. En algunas

realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la exposición a omecamtiv mecarbil de dos a doce horas después de la dosificación en seres humanos está entre 40 y 55 ng/ml.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el omecamtiv mecarbil se libera en los siguientes intervalos:

- 5 $\leq$ 30% de dosis disuelta en 1 hora;
 30-75% de dosis disuelta en 3 horas; y
 $\geq$ 80% de dosis disuelta en 12 horas.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el omecamtiv mecarbil se libera en los siguientes intervalos:

- 10 $\leq$ 30% de dosis disuelta en 2 horas;
 30-75% de dosis disuelta en 6 horas; y
 $\geq$ 80% de dosis disuelta en 16 horas.

También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

una capa de fármaco que comprende:

- 15 una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma;
 un polímero de la capa de fármaco; y
 un lubricante;

una capa de hinchamiento que comprende:

- 20 un polímero de la capa de hinchamiento;
 un agente osmótico;
 un diluyente; y
 un lubricante; y

un revestimiento de membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende:

- 25 un polímero insoluble; y
 un polímero porógeno.

También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende:

una capa de fármaco que comprende:

- hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil;
 30 una polímero de la capa de fármaco; y
 un lubricante;

una capa de hinchamiento que comprende:

- un polímero de la capa de hinchamiento;
 un agente osmótico;
 35 un diluyente;
 y un lubricante; y

un revestimiento de membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende:

- un polímero insoluble; y

un polímero porógeno.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende:

- 5 una capa de fármaco que comprende: 10-20 (% p/p) de una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma; 40-60 (% p/p) de poli(óxido de etileno); y 0-2% (% p/p) de lubricante;

una capa de hinchamiento que comprende: 12-30 (% p/p) de poli(óxido de etileno); 2-10 (% p/p) de un agente osmótico; 1-8 (% p/p) de celulosa microcristalina; y 0,1-2 (% p/p) de lubricante; y

- 10 una membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende: 5-15 (% p/p) de acetato de celulosa; 0,3-5 (% p/p) de polietilenglicol.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende:

una capa de fármaco que comprende: 14-17 (% p/p) de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil; 48-55 (% p/p) de poli(óxido de etileno); y 0,1-0,5% (% p/p) de lubricante;

- 15 una capa de hinchamiento que comprende: 18-25 (% p/p) de poli(óxido de etileno); 4-9 (% p/p) de un agente osmótico; 3-6 (% p/p) de celulosa microcristalina; y 0,1-0,5 (% p/p) de lubricante; y

una membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende: 8-10 (% p/p) de acetato de celulosa; 0,5-3 (% p/p) de polietilenglicol.

- 20 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende:

una capa de fármaco que comprende: 10-20 (% p/p) de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil; 40-60 (% p/p) de poli(óxido de etileno); y 0-2% (% p/p) de estearato magnésico;

una capa de hinchamiento que comprende: 12-30 (% p/p) de poli(óxido de etileno); 2-10 (% p/p) de cloruro sódico; 1-8 (% p/p) de celulosa microcristalina; y 0,1-2 (% p/p) de estearato magnésico; y

- 25 una membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende: 5-15 (% p/p) de acetato de celulosa; 0,3-5 (% p/p) de polietilenglicol 3350.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende:

- 30 una capa de fármaco que comprende: 15-16 (% p/p) de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil; 50-52 (% p/p) de PolyOx™ WSR N-80; y 0,1-0,5% (% p/p) de estearato magnésico;

una capa de hinchamiento que comprende: 20-23 (% p/p) de coagulante PolyOx™ WSR; 4-9 (% p/p) de cloruro sódico; 3-6 (% p/p) de Avicel PH 200; y 0,1-0,5 (% p/p) de lubricante; y

una membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende: 8-10 (% p/p) de acetato de celulosa; 0,5-3 (% p/p) de polietilenglicol 3350.

- 35 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende:

una capa de fármaco que comprende: 15-16 (% p/p) de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil; 50-52 (% p/p) de PolyOx™ WSR N-80; y 0,1-0,5% (% p/p) de estearato magnésico;

- 40 una capa de hinchamiento que comprende: 20-23 (% p/p) de coagulante PolyOx™ WSR; 4-9 (% p/p) de cloruro sódico; 3-6 (% p/p) de Avicel PH 200; y 0,1-0,5 (% p/p) de lubricante; y

una membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende: 8-9 (% p/p) de acetato de celulosa; 2-3 (% p/p) de polietilenglicol 3350.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación farmacéutica comprende:

- 45 una capa de fármaco que comprende: 15-16 (% p/p) de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil; 50-52 (% p/p) de PolyOx™ WSR N-80; y 0,1-0,5% (% p/p) de estearato magnésico;

una capa de hinchamiento que comprende: 20-23 (% p/p) de coagulante PolyOx™ WSR; 4-9 (% p/p) de cloruro sódico; 3-6 (% p/p) de Avicel PH 200; y 0,1-0,5 (% p/p) de lubricante; y

una membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte que comprende: 9-10 (% p/p) de acetato de celulosa; 0,5-2 (% p/p) de polietilenglicol 3350.

5 Omecamtiv Mecarbil

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación de fármaco comprende sal de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación de fármaco comprende hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la formulación de fármaco comprende la Forma A de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la Forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X del polvo, obtenido como se indica en los Ejemplos, que tiene picos a aproximadamente 6,6, 14,9, 20,1, 21,4 y 26,8 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. Opcionalmente, la Forma A se puede caracterizar además por un patrón de difracción de rayos X del polvo que tiene picos adicionales en aproximadamente 8,4, 24,2, 26,0, 33,3 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. Opcionalmente, la Forma A se puede caracterizar adicionalmente por un patrón de difracción de rayos X del polvo que tiene picos adicionales en aproximadamente 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5 y 39,7 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. En diversos casos, la Forma A se puede caracterizar por un patrón de XRPD que tiene picos en aproximadamente 6,2, 6,6, 8,4, 9,7, 13,2, 14,3, 14,9, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,1, 20,7, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,3, 25,1, 26,0, 26,8, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,3, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5 y 39,7 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la Forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X del polvo sustancialmente como el representado en la Figura 5. Se sabe bien en la técnica de XRPD que aunque las alturas relativas de los picos en los espectros dependan de un número de factores, tales como la preparación de la muestra y la geometría del instrumento, las posiciones de los picos son relativamente insensibles a los detalles experimentales.

Los polimorfos Forma B y Forma C de omecamtiv mecarbil son formas de dihidrocloruro anhidras metaestables, y se pueden formar bajo condiciones de hidratación variadas, según se apunta en la Figura 6. Valores de 2-teta característicos de la Forma B incluyen 6,8, 8,8, 14,7, 17,7 y 22,3 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu, y pueden incluir adicionalmente picos en 9,6, 13,5, 19,2, 26,2 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. La Forma B se puede caracterizar con picos del patrón de XRPD en 6,2, 6,8, 8,8, 9,6, 13,5, 14,4, 14,7, 15,4, 16,3, 17,0, 17,7, 18,3, 19,2, 19,9, 20,5, 20,8, 21,8, 22,3, 22,7, 23,0, 24,8, 25,1, 25,5, 26,2, 26,4, 26,8, 27,5, 28,5, 30,2, 30,6, 31,1, 31,5, 32,1, 32,7, 34,1, 34,4, 35,5, 35,9, 38,1, 38,9 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. Valores de 2-teta de la Forma C característicos incluyen 6,7, 14,8, 17,4, 20,6 y 26,2 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu, y pueden incluir adicionalmente picos en 8,7, 22,0, 27,1 y 27,7 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu. La Forma C se puede caracterizar con picos del patrón de XRPD en 6,2, 6,7, 8,7, 9,6, 13,5, 14,5, 14,8, 15,4, 16,4, 17,1, 17,4, 18,4, 19,3, 19,5, 19,9, 20,6, 20,8, 21,8, 22,0, 22,5, 22,8, 24,3, 24,7, 25,1, 25,6, 26,2, 26,5, 27,1, 27,3, 27,7, 28,5, 30,0, 30,5, 31,0, 31,5, 32,2, 32,8, 34,1, 35,2, 36,0, 36,9 y 38,8 $\pm 0,2^\circ$ 2 θ usando radiación K α de Cu.

Véanse, además, la Figura 7 (datos de XRPD a temperatura variable), la Figura 6 (datos de XRPD a humedad relativa variable) y la Figura 8 (superposición).

El Polímero de la Capa de Fármaco

El polímero de la capa de fármaco es generalmente un material que tiene alta solubilidad en agua y durante la operación forma soluciones acuosas con viscosidades de al menos 50 mPa.s y, en algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, soluciones acuosas con viscosidades de 200 mPa.s o mayores.

El polímero de la capa de fármaco puede ser un solo material o una mezcla de materiales. Ejemplos de estos materiales incluyen polioles y oligómeros de poliéteres, tales como oligómeros de etilenglicol u oligómeros de propilenglicol. Además, se pueden usar mezclas de ácidos orgánicos polifuncionales y materiales catiónicos tales como aminoácidos o sales multivalentes, tales como sales cálcicas. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de fármaco es poli(óxido de etileno) (PEO), poli(alcohol vinílico), PVP, materiales celulósicos tales como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), HPMC, metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), carboxietilcelulosa (CEC), gelatina, goma xántica o cualquier otro polímero soluble en agua que forme una solución acuosa con una viscosidad similar a la de los polímeros listados anteriormente.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de fármaco comprende poli(óxido de etileno) (PEO).

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de fármaco es PEO no reticulado o mezclas de PEO con los otros materiales listados anteriormente.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de fármaco es poli(óxido de etileno) N-80.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de fármaco es PolyOx WSR N-80.

- 5 La cantidad del polímero de la capa de fármaco presente en la capa de fármaco puede variar de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 98% en peso de la composición que contiene fármaco.

Lubricantes

- 10 Los lubricantes incluyen ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y aceite de soja hidrogenado y cera de ricino, alcohol estearílico, leucina, polietilenglicol, estearato magnésico, monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, behenato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato sódico, laurilsulfato magnésico, oleato sódico, estearilfumarato sódico, DL-leucina, sílice coloidal y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el lubricante se selecciona de estearato magnésico.

Otros excipientes

- 15 La capa de fármaco también puede incluir otros excipientes convencionales, tales como los que promueven el rendimiento, la formación de comprimidos o el procesamiento de la forma de dosificación. Estos excipientes incluyen diluyentes, tensioactivos, polímeros solubles en agua, modificadores del pH, cargas, aglutinantes, pigmentos, agentes osmóticos, desintegrantes y lubricantes. Excipientes ejemplares incluyen celulosa microcristalina; sales metálicas de ácidos tales como estearato de aluminio, estearato cálcico, estearato magnésico, estearato sódico y estearato de cinc; ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos tales como ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol; ésteres de ácidos grasos tales como (mono- y di-)estearatos de glicerilo, triglicéridos, éster glicerílico (palmítico esteárico), monoestearato de sorbitano, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y estearilfumarato sódico; alquilsulfatos tales como laurilsulfato sódico y laurilsulfato magnésico; polímeros tales como polietilenglicoles, polioxietilenglicoles y politetrafluoroetileno; y materiales inorgánicos tales como talco y fosfato dicálcico.
- 20
- 25

La Capa de Hinchamiento

La capa de hinchamiento se expande a medida que embebe agua a través del revestimiento desde el entorno de uso. A medida que se expande, la capa de hinchamiento incrementa la presión dentro del núcleo, provocando la extrusión de la capa de fármaco a través de una abertura o aberturas de aporte hacia el entorno de uso.

- 30 El grado de hinchamiento de la propia capa de hinchamiento se puede valorar al medir su relación de hinchamiento. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la capa de hinchamiento tiene una relación de hinchamiento de al menos aproximadamente 2.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la relación en masa de capa de fármaco a capa de hinchamiento es aproximadamente 2 a 1.

- 35 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la capa de hinchamiento comprende: un polímero de la capa de hinchamiento; un agente osmótico; un diluyente; y un lubricante.

A. Polímero de la Capa de Hinchamiento

- 40 El polímero de la capa de hinchamiento es generalmente un polímero hinchable en agua que se expande en presencia de agua. El grado de hinchamiento de un polímero de la capa de hinchamiento se puede valorar al medir su relación de hinchamiento. Polímeros de la capa de hinchamiento adecuados para la capa de hinchamiento son generalmente polímeros hidrófilos que tienen relaciones de hinchamiento de al menos aproximadamente 2,0.

- 45 En general, el peso molecular de los polímeros elegidos para el polímero de la capa de hinchamiento es superior que el de polímeros usados como polímeros de la capa de fármaco de modo que, en un momento dado durante la liberación de fármaco, la capa de hinchamiento, después de embeber agua, tienda a ser más viscosa, menos fluida y más elástica con relación a la capa de fármaco. En algunos casos, el polímero de la capa de hinchamiento incluso puede ser sustancialmente o casi totalmente insoluble en agua, de modo que cuando se hinche con agua parcialmente durante la operación, pueda constituir una masa de partículas elásticas hinchadas con agua.

Polímeros de la capa de hinchamiento ejemplares incluyen polioxómeros tales como PEO, materiales celulósicos tales como HPMC y HEC, y polímeros iónicos.

- 50 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, se usa el polímero de la capa de hinchamiento comprende PEO con un peso molecular de aproximadamente 800.000 daltons o más, por ejemplo, un peso molecular de 3.000.000 a 8.000.000 daltons.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de hinchamiento se selecciona de un poli(óxido de etileno).

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero de la capa de hinchamiento es coagulante de PolyOx WSR

- 5 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la capa de hinchamiento comprende un polímero de la capa de hinchamiento en una cantidad que varía de aproximadamente 30 a 100% en peso de la capa de hinchamiento.

B. Agente Osmótico

La capa de hinchamiento comprende un agente osmótico para facilitar la captación de agua en la capa.

- 10 Agentes osmóticos incluyen cloruro sódico, glicina, ácido cítrico, hidrogenofosfato disódico, lactosa, manitol, sorbitol, glucosa, sacarosa y fructosa y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el agente osmótico se selecciona de cloruro sódico.

C. Diluyente

- 15 La capa de hinchamiento comprende un diluyente. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el diluyente está presente en una cantidad de 5 a 50% en peso de la capa de hinchamiento.

En general, el diluyente es un material hidrófilo con buenas propiedades de compresión. Diluyentes ejemplares incluyen azúcares tales como lactosa, en particular versiones secadas por aspersión vendidas bajo el nombre comercial FASTFLOW LACTOSE, o xilitol, polímeros tales como celulosa microcristalina, HPC, MC o HPMC. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, los diluyentes son celulosa microcristalina, tanto clases estándar vendidas bajo el nombre comercial AVICEL como versiones silicificadas vendidas bajo el nombre comercial PROSOLV y HPC. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el diluyente se selecciona de celulosa microcristalina.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el diluyente es Avicel PH 200.

- 25 La cantidad de diluyente se elige para que sea suficientemente alta para que el núcleo se comprima bien y sin embargo suficientemente baja para que la capa de hinchamiento tenga todavía una relación de hinchamiento de al menos 2. Típicamente, la cantidad es al menos 20 pero menor de 60% en peso.

D. Pigmento

- 30 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la capa de hinchamiento también incluye un pigmento, que, p. ej., puede facilitar la selección de la cara durante la perforación de la abertura de aporte. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el pigmento se selecciona de Alu Lake. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el pigmento se selecciona de FD&C Blue#2 Lake (E132).

- 35 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el pigmento está presente en una cantidad de 0,1-2 (% p/p), tal como 0,1-0,5 (% p/p).

E. Otros Excipientes

La capa de hinchamiento también puede incluir agentes potenciadores de la solubilidad o excipientes que promueven la estabilidad, la formación de comprimidos o el procesamiento de la forma de dosificación de los mismos tipos mencionados anteriormente en relación con la capa de fármaco. Sin embargo, generalmente, estos excipientes comprenden una pequeña porción de la capa de hinchamiento. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la capa de hinchamiento contiene un lubricante tal como estearato magnésico.

Revestimiento de membrana semipermeable

- 45 El revestimiento de membrana semipermeable se elige para controlar la velocidad a la que el agua entra en el núcleo, controlando así, al menos en parte, la velocidad a la que el fármaco se aporta al entorno de uso. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, se usa un revestimiento de alta permeabilidad para alcanzar el perfil de liberación de fármaco deseado mientras que se mantiene un comprimido aceptablemente pequeño. Una gran resistencia asegura que el revestimiento no estalle cuando el núcleo se hincha a medida que embebe agua, conduciendo a un aporte descontrolado del contenido del núcleo al entorno de uso.

- 50 Por otra parte, el revestimiento de membrana semipermeable no se disuelve y no se erosiona durante la liberación de la composición que contiene fármaco, lo que significa generalmente que el revestimiento de membrana

semipermeable es suficientemente insoluble en agua para que el fármaco se aporte sustancialmente de forma total a través de la abertura o las aberturas de aporte, en contraste con el aporte mediante la filtración a través del revestimiento.

- 5 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de membrana semipermeable comprende: un revestimiento de polímero insoluble; y un polímero porógeno.

Revestimiento de Polímero Insoluble

- 10 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de polímero insoluble comprende ésteres, éteres y éter-ésteres de celulosa plastificado y no plastificado. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, polímeros insolubles adecuados incluyen acetato de celulosa ("CA"), acetato-butilato de celulosa y etilcelulosa.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de polímero insoluble es un acetato de celulosa que tiene contenidos de acetilo de 25 a 42%.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de polímero insoluble se selecciona de acetato de celulosa.

- 15 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de polímero insoluble es acetato de celulosa CA-398-10.

Polímero Porógeno

- 20 El revestimiento de membrana semipermeable también puede comprender un polímero porógeno en cualquier cantidad con tal de que el polímero permanezca sustancialmente soluble a las condiciones usadas para formar el revestimiento y con tal de que el revestimiento permanezca permeable al agua y tenga suficiente resistencia. Polímeros porógenos y su uso para fabricar revestimientos se describen en las Pat. EE. UU. N° 5.612.059 y 5.698.220. El término "polímero porógeno", según se usa en la presente, se refiere a un material añadido a la solución de revestimiento que tiene volatilidad baja o nula con relación al disolvente, de modo que permanece como parte del revestimiento después del procedimiento de revestimiento, pero que es suficientemente hinchable en agua o soluble en agua de modo que, en el entorno de uso acuoso, proporcione un canal o poro relleno de agua o hinchado con agua para permitir el paso de agua, mejorando de ese modo la permeabilidad al agua del revestimiento.

- 30 Polímeros porógenos adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), PVP, PEO, HEC, HPMC y otros materiales celulósicos hidrosolubles, poli(ácido acrílico) y diversos copolímeros y mezclas de estos polímeros solubles en agua o hinchables en agua. Polímeros entéricos tales como acetato-ftalato de celulosa (CAP) y HPMCAS se incluyen en esta clase de polímeros. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el polímero porógeno es PEG que tiene un peso molecular medio de 1000 a 8000 daltons. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, la relación en peso de CA:PEG debe variar de aproximadamente 6,5:3,5 a aproximadamente 9:1.

- 35 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el porógeno es polietilenglicol 3350.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el porógeno es Carbowax® 3350.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de membrana semipermeable comprende 90% de revestimiento de polímero insoluble y 10% de polímeros porógenos.

- 40 En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de membrana semipermeable comprende 90% de CA y 10% de PEG.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de membrana semipermeable comprende 80% de revestimiento de polímero insoluble y 20% de polímeros porógenos.

En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el revestimiento de membrana semipermeable comprende 80% de CA y 20% de PEG.

- 45 Abertura de Aporte

- 50 El revestimiento contiene al menos una abertura de aporte en comunicación con el interior y el exterior del revestimiento para permitir la liberación de la composición que contiene fármaco al exterior de la forma de dosificación. El abertura de aporte puede variar de tamaño desde aproximadamente el tamaño de las partículas de fármaco, y así podría ser tan pequeña como de 1 a 100 micras de diámetro y se puede denominar poros, hasta aproximadamente 5000 micras de diámetro. La conformación de la abertura puede ser sustancialmente circular, en forma de ranura u otra conformación conveniente para facilitar la fabricación y el procesamiento. La abertura o las aberturas pueden estar formadas por medios mecánicos o térmicos posteriores al revestimiento o con un haz de luz

- (p. ej., un láser), un haz de partículas u otra fuente de alta energía, o se pueden formar in situ mediante la ruptura de una pequeña porción del revestimiento. Esta ruptura se puede controlar al incorporar intencionadamente una porción débil relativamente pequeña en el revestimiento. Las aberturas de aporte también se pueden formar in situ mediante la erosión de un bloque de material soluble en agua o mediante la ruptura de una porción más delgada de la capa de revestimiento sobre una abolladura en el núcleo. Las aberturas de aporte se pueden formar al revestir el núcleo de modo que una o más regiones pequeñas permanezcan sin revestir. Además, la abertura de aporte puede ser un gran número de agujeros o poros que se pueden formar durante el revestimiento, como en el caso de revestimientos de membrana asimétricos del tipo divulgado en las Pat. EE. UU. N° 5.612.059 y 5.698.220. Cuando los caminos de aporte son poros, puede haber una multitud de estos poros que varían en tamaño de 1 µm a más de 100 µm. Durante la operación, uno o más de estos poros se puede agrandar bajo la influencia de la presión hidrostática generada durante la operación. El número de aberturas de aporte puede variar de 1 a 10 o más. Al menos una abertura de aporte debe estar formada en la cara de la capa de fármaco, de modo que la capa de fármaco se extruirá de la abertura de aporte mediante la acción de hinchamiento de la capa de hinchamiento. Además, la superficie específica total de núcleo expuesta por las aberturas de aporte es menor de 5%, y más típicamente menor de 1%.

Métodos de Preparación

También se proporciona un procedimiento para la preparación de las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente. En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el procedimiento comprende:

- proporcionar un comprimido con núcleo de doble capa que comprende
- una capa de fármaco que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 - una capa de hinchamiento;
 - aplicar un revestimiento semipermeable al comprimido de núcleo de doble capa; y
- formar al menos una abertura de aporte en dicho revestimiento semipermeable.
- En algunas realizaciones, junto con otras realizaciones anteriores o posteriores, el comprimido de núcleo de doble capa se prepara mediante un procedimiento que comprende:
- proporcionar una combinación de capa de fármaco que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma; y
 - proporcionar una combinación de capa de hinchamiento que comprende un polímero de la capa de hinchamiento; un agente osmótico; un diluyente; y un lubricante; y
 - comprimir la combinación de capa de fármaco y la combinación de capa de hinchamiento para formar el comprimido de núcleo de doble capa.

Métodos de Uso

- También se proporcionan estas formulaciones farmacéuticas para el uso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, incluyendo, pero no limitada a: insuficiencia cardíaca congestiva aguda (o descompensada) e insuficiencia cardíaca congestiva crónica; particularmente enfermedades asociadas con la disfunción cardíaca sistólica.

Ejemplos

- Los reactivos y los disolventes se usaron según se recibían de fuentes comerciales. Los espectros de ^1H NMR se registraron en un espectrómetro de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm desde el tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como el patrón interno (CDCl_3 , DMSO-d_6). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, br = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento (Hz) e integración. Los espectros de ^{13}C NMR se registraron en un espectrómetro de 100 MHz con desacoplamiento protónico completo. Los desplazamientos químicos se presentan en ppm desde el tetrametilsilano con el disolvente como la referencia interna (CDCl_3 , DMSO-d_6). Todas las cargas de disolventes se realizan con respecto al 2-fluoro-3-nitrotolueno de partida. Los datos de difracción de rayos X del polvo (XRPD) se obtuvieron usando un difractómetro PANalytical X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Holanda) equipado con un detector de múltiples tiras de tiempo real (RTMS). La radiación usada era $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å) y el voltaje y la corriente se graduaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 5 a 45 grados 2-teta con un tamaño de la etapa de 0,0334 grados. Las muestras se prepararon en un soporte para muestras de fondo y se pusieron sobre la plataforma para muestras que se hacía girar con un tiempo de 2 revoluciones por segundo.

Alternativamente, los datos de XRPD se obtuvieron usando un difractómetro PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Holanda) equipado con un detector de RTMS. La radiación usada era CuK α (1,54 Å) y el voltaje y la corriente se graduaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 5 a 40 grados 2-teta con un tamaño de la etapa de 0,0334 grados. Las muestras se prepararon en un soporte para muestras de fondo y se pusieron sobre la plataforma para muestras que se hacía girar con un tiempo de 2 revoluciones por segundo.

Alternativamente, los datos de XRPD se obtuvieron usando un difractómetro PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Holanda) equipado con un detector de RTMS. La radiación usada era CuK α (1,54 Å) y el voltaje y la corriente se graduaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 5 a 45 grados 2-teta con un tamaño de la etapa de 0,0167 grados. Las muestras se prepararon en un soporte para muestras de fondo y se pusieron sobre la plataforma para muestras que se hacía girar con un tiempo de 2 revoluciones por segundo.

Alternativamente, los datos de XRPD se obtuvieron usando un difractómetro PANalyticalX'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Holanda) equipado con un detector de RTMS. La radiación usada era CuK α (1,54 Å) y el voltaje y la corriente se graduaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Los datos se recogieron a temperatura ambiente de 3 a 40 grados 2-teta con un tamaño de la etapa de 0,008 grados. Las muestras se prepararon en un soporte para muestras de fondo y se pusieron sobre la plataforma para muestras que se hacía girar con un tiempo de 2 revoluciones por segundo.

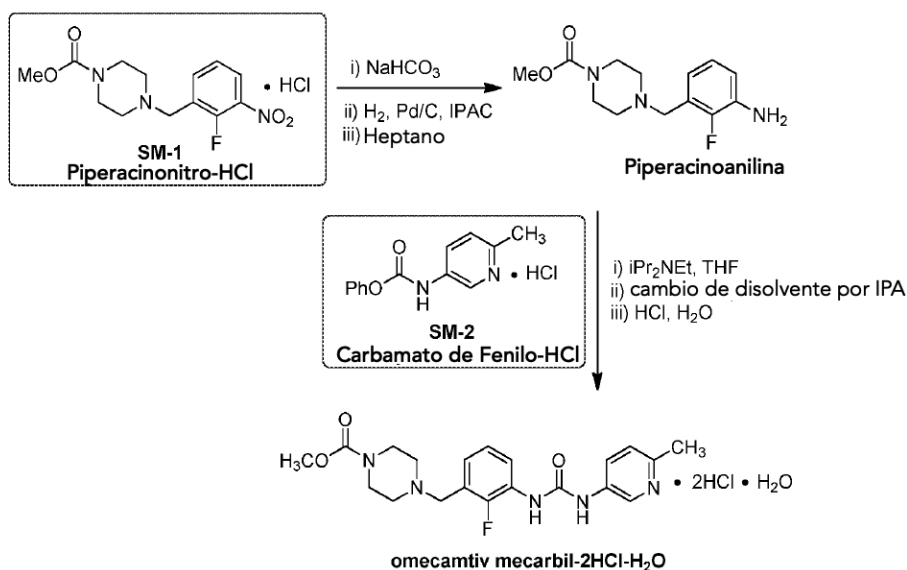
Alternativamente, los datos de XRPD se obtuvieron usando un sistema de difracción de rayos X difractómetro Bruker D8 Discover (Bruker, Billerica, MA) equipado con una plataforma para muestras xyz motorizada y un detector de superficie GADDS. La radiación usada era CuK α (1,54 Å) y el voltaje y la corriente se graduaron a 45 kV y 40 mA, respectivamente. Las muestras sólidas sobre una placa de vidrio plana se delinearon y para cada muestra se barrió una superficie de 1 mm² en un modo oscilatorio durante 3 minutos de 5 a 48 grados 2-teta.

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se recogieron usando el modo de DSC estándar (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Se empleó una velocidad de calentamiento de 10°C/min a lo largo de un intervalo de temperatura de 40°C a 300°C. El análisis se efectuó bajo nitrógeno y las muestras se cargaron en cubas de aluminio cerradas herméticamente estándar. Se usó indio como un patrón de calibración.

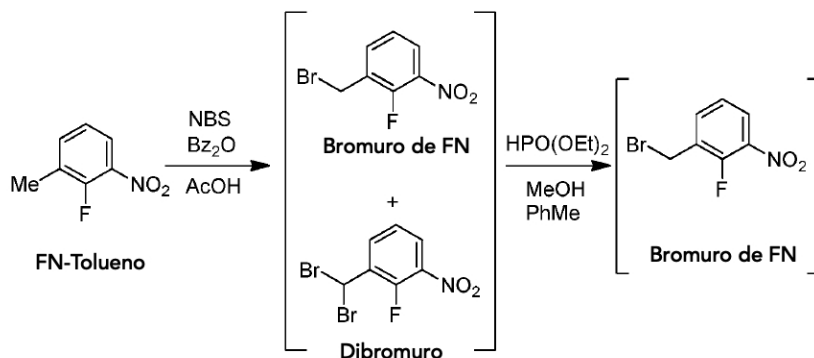
Alternativamente, los datos de DSC se recogieron usando un modo de DSC modulado por temperatura (DSC Q200, TA Instruments, New Castle, DE). Después de la equilibración de la muestra a 20°C durante cinco minutos, se empleó la velocidad de calentamiento de 3°C/min con una modulación de +/- 0,75°C/min a lo largo de un intervalo de temperatura de 20°C a 200°C. El análisis se efectuó bajo nitrógeno y las muestras se cargaron en cubas de aluminio no rizadas estándar. Se usó indio como un patrón de calibración.

Fabricación de Hidrato de Dihidrocloruro de Omecamtiv Mecarbil

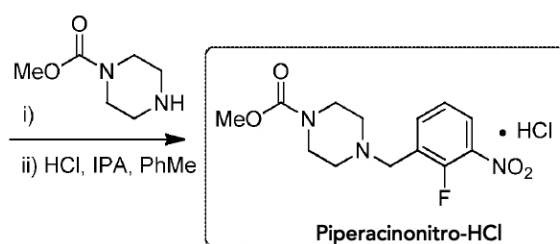
Ruta Sintética para Omecamtiv Mecarbil



Síntesis of the API SM Piperacinonitro-HCl



Carboxilato de Piperacina



88% global

Bromuro de FN

En un reactor de 60 l (que no contenía acero inoxidable expuesto, Hastelloy®, u otras piezas metálicas) equipado con un condensador de reflujo/retorno y un lavador cargado con una solución de NaOH 5 N, una mezcla agitada mecánicamente de FN-tolueno (2,0 kg, 12,89 mol, 1,0 equiv.), N-bromosuccinimida (3,9 kg, 21,92 mol, 1,70 equiv.), peróxido de benzoilo (125,0 g, 0,03 equiv., 0,39 mol, que contenía 25% en peso de agua) y ácido acético (7,0 l, 3,5 volúmenes) se calentó hasta 85°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. Se añadió una solución de H₃PO₃ (106,0 g, 1,29 mol, 0,1 equiv.) y ácido acético (200 ml, 0,1 volumen), preparada en una recipiente separado. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h y el análisis de una parte alícuota confirmaba la descomposición completa del peróxido de benzoilo (no detectado, HPLC_{254 nm}). La mezcla de reacción se enfrió hasta 22°C. Se cargaron agua desionizada (8,0 l, 4 volúmenes) y tolueno (16,0 l, 8 volúmenes), la mezcla bifásica se agitó (20 min) y las capas se separaron. Se añadió NaOH 1,6 N acuoso (14,0 l, 7,0 volúmenes) a la capa orgánica a una velocidad que permitiera que la temperatura de la partida permaneciera por debajo de 25°C y se midió el pH de la fase acuosa resultante (≥ 11). La mezcla bifásica se filtró a través de un conducto de cartuchos de Teflon® de 5 µm y las capas se separaron. El conducto filtrante se lavó con otros 2 l de tolueno.

Los rendimientos de ensayo eran 2,5% de FN-tolueno, 62,3% de bromuro de FN y 30,0% de dibromuro. La solución de tolueno no contenía peróxido de benzoilo, succinimida o ácido α-bromoacético y el contenido de agua mediante valoración con KF era 1030 ppm (Esta solución se podría mantener bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante > 12 h sin ningún cambio en el rendimiento de ensayo).

Se añadió diisopropiletilamina (880,0 g, 6,63 mol, 0,53 equiv.) a esta solución a temperatura ambiente, seguido por metanol (460 ml, 11,28 mol, 0,88 equiv.) y se calentó hasta 40°C. Se preparó una solución de fosfito de dietilo (820,0 g, 5,63 mol, 0,46 equiv.) en metanol (460 ml, 11,28 mol, 0,88 equiv.) y se añadió a la mezcla de reacción a 40°C a través de un embudo de adición a lo largo de un período de 1 hora a una velocidad tal que la temperatura de la partida estuviera dentro de 40 ± 5°C. El contenido se agitó durante un período de 3 h a 40°C desde el principio de la adición y se enfrió hasta temperatura ambiente y se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. El rendimiento de ensayo de la mezcla de reacción era 2,5% de FN-tolueno 92,0% de bromuro de FN y 0,2% de dibromuro. Esta solución se usa como tal para la etapa de alquilación.

Caracterización para componentes de la mezcla de productos final (recogida para compuestos puros).

2-Fluoro-3-Nitrotolueno (FN-Tolueno): ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,37 (s, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,79-7,85 (m, 1 H). ¹³C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 14,3 (d, *J* = 5 Hz), 123,3 (d, *J* = 3 Hz), 123,6 (d, *J* = 5 Hz), 128,2 (d, *J* = 16 Hz), 136,7 (d, *J* = 5 Hz), 137,5 (ancho), 153,7 (d, *J* = 261 Hz); **1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzo (Bromuro de FN):** ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 4,56 (s, 1 H), 7,28-7,34 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,98-8,05 (m, 1 H). ¹³C RMN (100 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 23,6 (d, *J* = 5 Hz), 124,5 (d, *J* = 5 Hz), 126,1 (d, *J* = 3 Hz), 128,5 (d, *J* = 14 Hz), 136,5 (d, *J* = 4 Hz), 137,7 (ancho), 153,3

(d, $J = 265$ Hz). DSC: fusión simple a $53,59^{\circ}\text{C}$. Masa exacta $[\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFNO}_2 + \text{H}]^+$: calc. = 233,9566, medida = 233,9561; **1-(dibromometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (Dibromuro)**: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 6,97 (s, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 8,03-8,10 (m, 1 H), 8,16-8,21 (m, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 29,2 (d, $J = 7$ Hz), 124,9 (d, $J = 5$ Hz), 127,1 (d, $J = 2$ Hz), 132,1 (d, $J = 11$ Hz), 135,7 (d, $J = 2$ Hz), 137,2 (ancho), 149,8 (d, $J = 266$ Hz). DSC: fusión simple a $49,03^{\circ}\text{C}$. Masa Exacta $[\text{C}_7\text{H}_4\text{Br}_2\text{FNO}_2 + \text{H}]^+$: calc. = 311,8671, medida = 311,8666.

Piperacetonitro-HCl:

Se cargó diisopropiletilamina (1,90 kg, 14,69 mol, 1,14 equiv.) a una solución en tolueno agitada mecánicamente (9 volúmenes) de bromuro de FN (preparado a partir de la etapa previa) en un reactor de 60 l a 22°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió a esta mezcla una solución de éster metílico de carboxilato de piperacina (carboxilato de piperacina) (2,03 kg, 14,05 mol, 1,09 equiv.) en tolueno (1,0 l, 0,5 volúmenes) a una velocidad que permitiera que la temperatura de la partida permaneciera bajo $30,0^{\circ}\text{C}$ (Exotérmica. Durante la adición, la temperatura de la camisa se ajustaba hasta 5°C a fin de mantener la temperatura de la partida por debajo de 30°C . La mezcla se agitó a 22°C durante 3 horas y el análisis de una parte alícuota confirmaba la terminación de la reacción de alquilación ($<1,0$ bromuro de FN por LCAP, HPLC_{254 nm}). La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso (20% en peso, 10,0 l, 5 volúmenes; preparado a partir de 2,0 kg de NH_4Cl y 10,0 l de agua desionizada), la mezcla bifásica se agitó (30 min) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO_3 acuoso (9% en peso, 10,0 l, 5 volúmenes; preparado a partir de 0,90 kg de NaHCO_3 y 10,0 l de agua desionizada). La capa orgánica se filtró a través de un conducto de cartuchos de Teflon® de 5 μm y se transfirió a un tambor, el conducto filtrante se lavó con otro 1,0 l de tolueno y la solución de tolueno combinada (10,0 volúmenes) se pesó y se ensayó (HPLC) para cuantificar la base libre de piperacetonitro. El rendimiento de ensayo de la base libre de piperacetonitro es 89,0%, FN-tolueno 2,5% y bromuro de FN 0,2% con bromuro de FN no detectado. La pérdida total de producto a los lavados acuosos es $<1,0\%$. Esta solución bajo atmósfera de nitrógeno es estable durante más de 12 h.

Se cargaron IPA (19,4 l, 9,7 volúmenes) y agua desionizada (1,0 l, 0,5 volúmenes) a una solución en tolueno agitada mecánicamente de base libre de piperacetonitro, preparada como se describe anteriormente, a 22°C en un reactor de 60 l bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 55°C y se cargó 20% de los 1,4 equiv. de HCl conc. (valorado antes del uso y la carga basándose en el valor de valoración; 276,0 ml, 3,21 mol). El contenido se agitó durante 15 min y se cargó siembra de piperacetonitro-HCl (130,0 g, 0,39 mol, 0,03 equiv.) como una suspensión en IPA (400 ml, 0,2 volúmenes). La mezcla se agitó durante 30 min y el HCl conc. restante (80% de la carga, 1,10 l, 12,82 mol) se añadió a lo largo de un período de 4 horas. La mezcla se agitó a 55°C durante 1 h, se enfrió hasta 20°C de un modo lineal a lo largo de 1,5 horas y se agitó a esta temperatura durante 12 horas. Se midió la concentración en el sobrenadante de piperacetonitro-HCl (2,8 mg/g). La mezcla se filtró a través de un filtro Aurora equipado con una tela de Teflon® de 5 μm . Las aguas madres se transfirieron a un tambor limpio y se ensayaron. La torta filtrante se lavó dos veces con IPA (11,2 l, 5,6 volúmenes) y se secó hasta peso constante (definido como $\leq 1,0\%$ de pérdida de peso para 2 medidas de TGA consecutivas a lo largo de un período de 2 horas) sobre el filtro con vacío y un barrido con nitrógeno (14 h). Las pérdidas combinadas de piperacetonitro-HCl en las aguas madres y los lavados eran 2,5%. Se aislaron 3,59 kg de piperacetonitro-HCl con un rendimiento corregido de 87,6% con $>99,5\%$ en peso y 99,0% de pureza por LCAP.

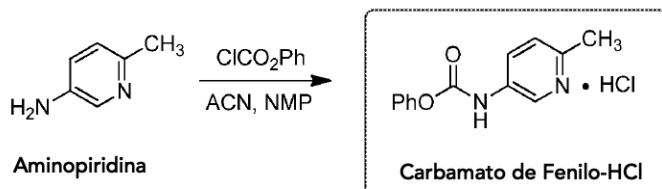
Hidrocloreto de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo (piperacetonitro-HCl): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d) δ ppm 3,25 (s, 3 H), 3,52-3,66 (m, 8 H), 4,47 (s, 2 H), 7,44-7,63 (t, 1 H, $J = 8$ Hz), 7,98-8,15 (m, 1 H), 8,17-8,34 (m, 1 H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d) δ ppm 50,3, 51,4, 52,8, 119,6 (d, $J = 14$ Hz), 125,1 (d, $J = 5$ Hz), 127,9, 137,4 (d, $J = 8$ Hz), 139,8 (d, $J = 3$ Hz), 152,2, 154,7, 155,7. DSC: comienzo de la fusión a $248,4^{\circ}\text{C}$. Masa Exacta $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$: calculada = 298,1203, medida = 298,1198.

Base Libre de Piperacetonitro:

En un reactor de 60 l equipado con un condensador de reflujo/retorno, una mezcla de piperacetonitro-HCl (2,0 kg, 5,99 mol, 1,0 equiv.) y acetato de isopropilo (6,0 l, 3,0 volúmenes) se agitó mecánicamente a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de bicarbonato sódico (629 g, 7,49 mol, 1,25 equiv.) y agua (7,5 l, 3,75 volúmenes), preparada en un recipiente separado. La mezcla bifásica se agitó (15 min) y las capas se separaron. La capa orgánica superior (que contenía producto) se transfirió a un recipiente separado mientras el reactor se enjuagaba con agua e isopropanol. A continuación, la capa orgánica se transfirió a través de un cartucho de Teflon® de 5 μm en línea al reactor de 60 l limpio. El conducto filtrante se lavó con 4,0 l (2,0 volúmenes) de isopropanol al reactor de 60 l. Se añadieron al reactor de 60 l 12,0 l (6,0 volúmenes) adicionales de isopropanol y se calentaron hasta 40°C . Bajo presión reducida (50 torr), la partida se concentró hasta aproximadamente 6 l (3,0 volúmenes). La solución se enfrió de 27°C a 20°C de un modo lineal a lo largo de 10 minutos. Se añadió agua (4,0 l, 2,0 volúmenes) a 20°C a lo largo de 30 minutos seguido por siembra de base libre de piperacetonitro (18 g, 0,06 mol, 0,01 equiv.). La mezcla se envejeció durante 5 minutos y el agua restante (24,0 l, 12,0 volúmenes) se añadió a lo largo de 90 minutos. Después de mantenerse durante la noche a 20°C , se midió la concentración en el sobrenadante de base libre de piperacetonitro (<10 mg/ml). La mezcla se filtró a través de un filtro Aurora equipado con una tela de Teflon® de 12 μm . La torta filtrante se lavó con una mezcla de agua (3,3 l, 1,65 volúmenes) e isopropanol (700 ml, 0,35 volúmenes) y se secó hasta peso constante (definido como $\leq 1,0\%$ de pérdida de peso

para 2 medidas de TGA consecutivas a lo largo de un período de 2 horas) sobre el filtro con vacío y un barrido con nitrógeno (48 h). Las pérdidas combinadas de base libre de piperacilonitro en las aguas madres y el lavado eran aproximadamente 7,5%. Se aislaron 1,67 kg de base libre de piperacilonitro con un rendimiento corregido de 92,5% con 100,0% en peso y 99,4% de pureza por LCAP.

5 Síntesis del API SM Carbamato de Fenilo-HCl

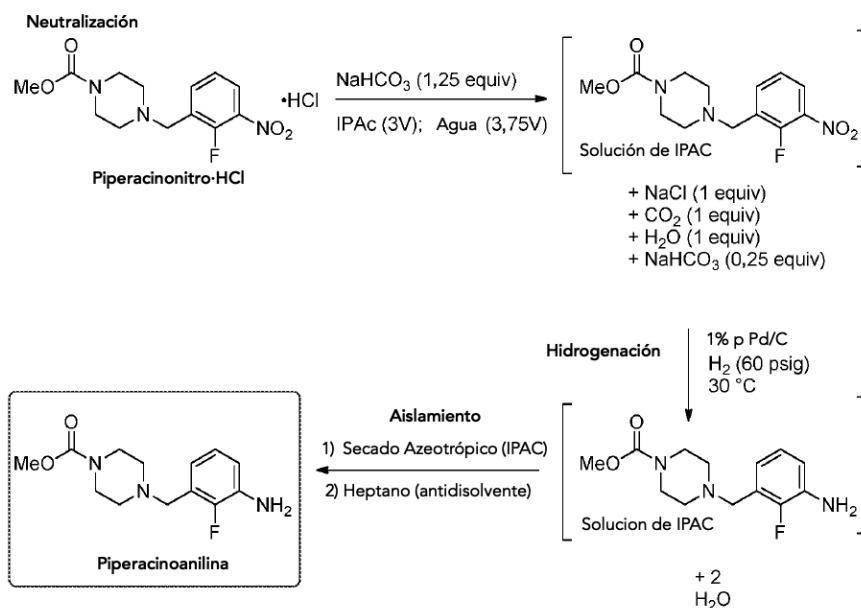


10 aminopiridina, el recipiente se cargó con 12,5 l de N-metil-2-pirrolidinona (12,8 kg, 5 vol). Un embudo de adición se
cargó con 1,8 l (0,6 equiv, 13,9 moles) de cloroformiato de fenilo que a continuación se añadió a lo largo de 68
minutos a la solución de la aminopiridina manteniendo la temperatura interna $\leq 30^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante $>$
30 minutos a una temperatura interna de $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. A continuación, el recipiente se cargó con 61 ± 1 g de siembra
15 como una suspensión en 200 ml de acetonitrilo y se envejeció durante ≥ 30 min. El embudo de adición se cargó con
1,25 l (0,45 equiv, 9,7 moles) de cloroformiato de fenilo que a continuación se añadió a lo largo de 53 minutos a la
suspensión de reacción mientras se mantenía de nuevo la temperatura $\leq 30^{\circ}\text{C}$. El contenido del reactor se envejeció
 ≥ 30 horas a $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Después de ensayar el sobrenadante (≤ 15 mg/g tanto para el producto como para la materia
prima), los sólidos se filtraron usando un filtro Aurora equipado con una tela de Teflon de $12\ \mu\text{m}$. Las aguas madres
se dirigieron a un 2º reactor con camisa revestido de vidrio de 60 l. El reactor y la torta se enjuagaron con 1×10 l de
20 NMP/ACN 5:10 y 1×10 l de ACN. Los lavados también se dirigieron al 2º reactor. La torta se secó bajo vacío con
una purga de nitrógeno durante ≥ 24 horas para proporcionar 5,65 kg (90,2% de rendimiento) del producto,
carbamato de fenilo-HCl como un sólido blancuzco al 98,8% en peso con una pureza por LCAP de 99,2%.

25 (m, 3 H), 2,69 (s, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 151,66, 150,01, 147,51, 136,14, 133,79, 129,99, 129,49, 127,75, 125,87, 121,70, 18,55; HR-MS : Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: 228,0899, $\text{M} + \text{H}^+ = 229,0972$; Masa observada: 229,0961

Etapas de GMP

4-(3-Amino-2-fluorobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo (piperacinoanilina)

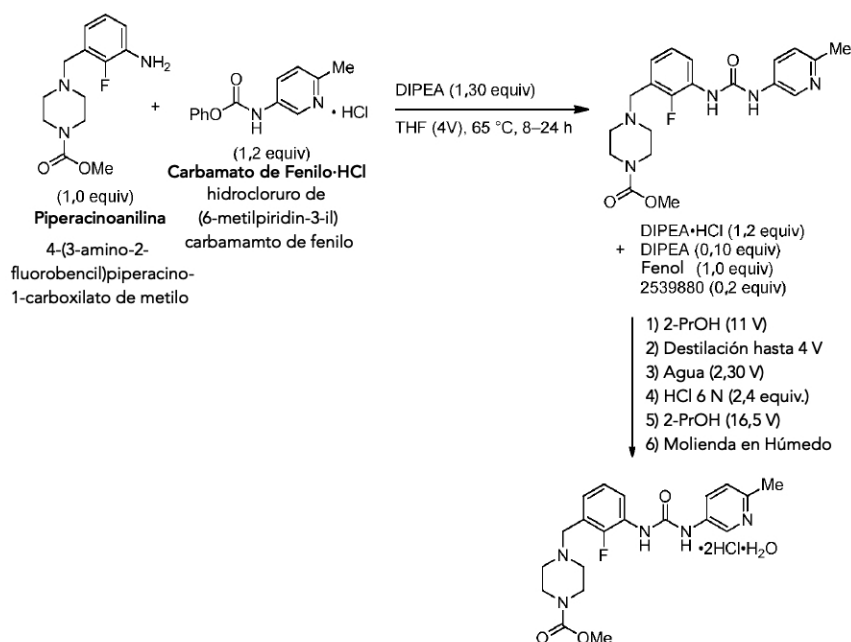


Se añadieron hidrocloreuro de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo (2,00 kg, 1,00 equiv) y acetato de isopropilo (6,00 l, 3,00 vol. con respecto a la materia prima) a un reactor revestido de vidrio con camisa de 100 l. La suspensión resultante se agitó bajo un barrido con nitrógeno. Se añadió gota a gota a la mezcla a lo largo de 45 ± 30 min: solución acuosa de bicarbonato sódico al 7,7% en peso (629 g, 1,25 equiv de bicarbonato sódico disuelto en 7,50 l de agua), manteniendo una temperatura interna de $20 \pm 5^\circ\text{C}$ mediante control con camisa (NOTA: la adición es endotérmica, y puede desprender hasta 1 equiv de dióxido de carbono gaseoso). La mezcla se agitó durante ≥ 15 min, dando como resultado una mezcla bifásica transparente. La agitación se detuvo y las capas se dejaron sedimentar.

La capa inferior (acuosa) se drenó y se analizó mediante papel para pH para asegurar que la capa tenga $\text{pH} > 6$. El análisis cuantitativo por HPLC de la capa superior (orgánica) revelaba 97-100% de rendimiento de ensayo de la base libre de 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo (1,73 – 1,78 kg). La capa superior (orgánica) se transfirió a través de un filtro en línea a un hidrogenador de Hastelloy® de 20 l, y el reactor de 100 l y los conductos se enjuagaron con una parte alícuota adicional de acetato de isopropilo (2,00 l, 1,00 vol). El hidrogenador se purgó con nitrógeno y se ventiló hasta presión atmosférica. Se añadió a la mezcla de reacción una suspensión de 5,0% en peso de paladio sobre carbono (20,0 g, Strem/BASF Escat™ 1421, aprox 50% de agua) en acetato de isopropilo (400 ml), seguido por un enjuague de 400 ml. La mezcla de reacción resultante se diluyó con una parte alícuota adicional de acetato de isopropilo (1,2 l; la cantidad de acetato de isopropilo total es 10,0 l, 5,00 Vol). El hidrogenador se purgó tres veces con nitrógeno (presurizado hasta $0,41 \pm 0,07$ MPa (60 ± 10 psig), a continuación ventilado hasta presión atmosférica), a continuación se presurizó hasta $0,41 \pm 0,03$ MPa (60 ± 5 psig) con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a < 100 rpm a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ mientras se mantenían $0,41 \pm 0,03$ MPa (60 ± 5 psig) de hidrógeno, durante > 2 horas hasta que la reacción se consideraba completa. Esta temperatura y presión corresponden a un valor de kLa medio de aprox. 0,40 en un hidrogenador de 20 l. El final de la reacción se determina mediante una disminución drástica en el consumo de hidrógeno acompañada por un alivio en el desprendimiento de calor de la reacción. Para controlar impurezas dímeras potenciales, la reacción se continúa durante al menos 30 minutos después de este cambio en el perfil de la reacción, y se realiza un análisis por HPLC para confirmar que se alcanza $> 99,5\%$ de conversión de la hidroxilamina en la anilina.

Al final de la reacción, el hidrogenador se purgó con nitrógeno dos veces (presurizado hasta $0,41 \pm 0,07$ MPa (60 ± 10 psig), a continuación se ventiló hasta presión atmosférica). La mezcla de reacción en bruto se filtró a través de un filtro de $5 \mu\text{m}$ seguido por un filtro de $0,45 \mu\text{m}$ en serie, a un reactor revestido de vidrio de 40 l. El hidrogenador y los conductos se lavaron con una parte alícuota adicional de acetato de isopropilo (2,00 l). El análisis cuantitativo por HPLC de la mezcla de reacción en bruto revelaba 95-100% de rendimiento de ensayo (1,52 – 1,60 kg de producto de anilina). La mezcla de reacción se destiló bajo presión reducida (típicamente 250 - 300 mbar) a una temperatura de la partida de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ hasta que el volumen total de la reacción fuera aproximadamente 8,00 l (4,00 Vol). La partida se sometió a una destilación a volumen constante a $50 \pm 5^\circ\text{C}$, 250 - 300 mbar, al añadir heptano para controlar el volumen total de la partida. Después de que se añadieran aproximadamente 8,00 l (4,00 Vol) de heptano, el análisis por GC indicaba que la composición del disolvente era aproximadamente 50% de acetato de isopropilo, 50% de heptano. El vacío se rompió y la temperatura interna de la partida se mantuvo a $50 \pm 5^\circ\text{C}$. Se añadió a la mezcla de reacción una suspensión de siembra (20,0 gramos de producto 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo, en una mezcla de disolventes de 80 ml de heptano y 20 ml de acetato de isopropilo). La suspensión resultante se dejó agitar a $50 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 2 ± 1 horas, a continuación se enfrió hasta $20 \pm 5^\circ\text{C}$ a lo largo de $2,5 \pm 1,0$ h. Se añadió gota a gota heptano adicional (24,0 l, 12,0 vol) a lo largo de 2 horas y la partida se dejó agitar a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ durante ≥ 1 hora (típicamente durante la noche). El análisis cuantitativo por HPLC de este sobrenadante filtrado revelaba < 5 mg/ml de producto en solución, y los cristales de producto eran cilindros birrefringentes de 50 - 400 μm . La suspensión de reacción se filtró a 20°C sobre una tela filtrante, y la torta se lavó por desplazamiento con heptano (6,00 l, 2,00 vol). La torta se secó sobre el filtro bajo barridos con nitrógeno a temperatura ambiente durante > 4 horas, hasta que se confirmaba la sequedad de la muestra mediante análisis por LOD (indicaba $< 1,0\%$ en pérdida de peso). El producto 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo (1,56 kg) se aisló como un polvo amarillo claro con un rendimiento de 86% al 99,8% en peso mediante HPLC con 100,0 LCAP₂₁₀. [El análisis de los filtrados y los lavados combinados revelaba 108 gramos (7,0%) de producto perdido a las aguas madres. El balance de masas restante está comprendido por producto mantenido en el reactor (incrustaciones).] ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 6,81 (dd, $J = 7,53, 7,82$ Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,33 (m, 4H). ^{19}F RMN (d_6 -DMSO, 376 MHz) δ : - 140,2. ^{13}C RMN (d_6 -DMSO, 125 MHz) δ : 155,0, 150,5, 148,2, 136,2 (m), 123,7 (m), 117,6, 115,1, 73,7, 54,9 (m), 52,1 (m), 43,4. $\text{pf} = 89,2^\circ\text{C}$.

Procedimiento para el Hidrato de Dihidrocloreuro de Omecamtiv Mecarbil



Se cargaron 4-(3-amino-2-fluorobencil)piperacino-1-carboxilato de metilo (1,202 g, 4.50 mol), hidrocloreto de (6-metilpiridin-3-il)carbamato de fenilo (1,444 g, 5.40 mol) y tetrahidrofurano (4,81 l) a un reactor revestido de vidrio de 15 l. La suspensión resultante se agitó bajo un barrido con nitrógeno y a continuación se cargó *N,N*-diisopropiletilamina (1,019 l, 5.85 mol) a la suspensión, lo que daba como resultado una solución parda. La temperatura de la solución se incrementó hasta 65°C y se agitó durante 22 h, hasta que quedaba <1% de AUC de piperacinoanilina mediante análisis por HPLC.

La partida se enfrió hasta 50°C y se destiló bajo presión reducida mientras se mantenía la temperatura interna del recipiente por debajo de 50°C al ajustar la presión de vacío. Se añadió 2-propanol con vacío residual a una velocidad para mantener un volumen constante en el reactor de 15 l. Se requería un total de 10,5 kg de 2-propanol para alcanzar <5% de THF mediante GC. A continuación, se cargó agua (2,77 kg) al reactor seguido por la adición de HCl 6 N (1,98 kg) a una velocidad para mantener la temperatura interna por debajo de 60°C. El reactor se llevó hasta presión ambiente bajo un barrido con nitrógeno. A continuación, la solución se calentó hasta 60°C y se transfirió a un reactor revestido de vidrio de 60 l a través de un filtro en línea. A continuación, el reactor de 15 l se enjuagó con agua/2-propanol 1:1 (1,2 l) que se envió a través del filtro en línea al reactor de 60 l.

El reactor de 60 l se ajustó hasta 45°C y se añadió al reactor una suspensión de siembra (114 g, 0.23 mol) en 2-propanol (0.35 l) dando como resultado una suspensión. La partida se envejeció a 45°C durante 1 h, seguido por la adición de 2-propanol (3,97 kg) a través de un filtro en línea a lo largo de 2 h. La partida se calentó hasta 55°C a lo largo de 1 h y se mantuvo durante 0,25 h, a continuación se enfrió de nuevo hasta 45°C a lo largo de 1 h y se mantuvo durante la noche a 45°C. A continuación, se añadió a la partida 2-propanol (11,71 kg) a través de un filtro en línea a lo largo de 3 h. La partida se envejeció durante 1 h ya continuación se enfrió hasta 20°C a lo largo de 2 h y se mantuvo a 20°C durante 0,5 h. A continuación, la partida se recirculó a través de un molino en húmedo fijado con 1 rotor-estator medio y 2 finos que funcionan a 56 Hz durante 2,15 h, hasta que no se observaba una reducción del tamaño de partícula adicional mediante microscopía.

A continuación, la partida se filtró a través un filtro de Hastelloy® de 20" provisto de una tela filtrante de 12 um bajo un vacío de 500 torr. Una solución de lavado de 2-propanol-agua 95:5 (1,82 l) se cargó a través de un filtro en línea al reactor de 60 l, y a continuación sobre el filtro. Un segundo lavado de 2-propanol (2,85 l) se cargó a través de un filtro en línea al reactor de 60 l, y a continuación sobre el filtro. A continuación, la partida se secó bajo una presión de nitrógeno humidificado de 0,03 Mpa (5 psi) hasta que quedaban <5.000 ppm de 2-propanol y 2,5-5% de agua. El sólido final se descargó del filtro para proporcionar 2,09 kg de 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)piperacino-1-carboxilato de metilo como un sólido cristalino blanquizco con un rendimiento de 89% al 99,88% en peso mediante HPLC, 100,0% de AUC. Las pérdidas totales a las aguas eran 0,10 kg (4,7%).

DSC: $T_{\text{comienzo}} = 61,7^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{máx}} = 95,0^{\circ}\text{C}$; TGA = 2,2%, comienzo de la degradación = 222°C; ^1H RMN (D_2O , 500 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (s a, 6H), 2,68 (s, 3H); ^{13}C RMN (D_2O , 150 MHz) δ 156,8, 154,2, 153,9 ($J = 249$ Hz), 147,8, 136,3, 136,1, 130,1, 129,4, 128,0, 127,2, 125,5 ($J = 11,8$ Hz), 125,1 ($J = 4,2$ Hz), 116,1 ($J = 13,5$ Hz), 53,54, 53,52, 53,49, 50,9, 40,5, 18,2.

Ejemplo 1: Formulación de Liberación Inmediata (no según la invención)

Tabla 1

Material	% p/p teor.	mg/unidad teor.
Intrgranulación		
Hidrato de dihidrocloruro de omecantiv mecarbil	12,28	30,70
Ácido fumárico	12,28	30,70
Celulosa microcristalina, Avicel® PH 101	38,00	95,00
Monohidrato de lactosa, Impalpable 313	29,94	74,85
Hidroxipropilcelulosa, Klucel EXF	2,00	5,00
Croscarmelosa sódica, Ac-Di-Sol	2,50	6,25
Extragranulación		
Croscarmelosa sódica, Ac-Di-Sol	2,50	6,25
Estearato magnésico	0,50	1,25
Total	100,00%	250,00

Ejemplo 2: Comprimido de Núcleo Hinchable de MR de 25 mg de Composición de Hidrato de Dihidrocloruro de Omecantiv Mecarbil

Breve Descripción del Procedimiento de Comprimidos SCT

- 5 Se fabricaron comprimidos de núcleo hinchable de MR de 25 mg de hidrato de dihidrocloruro de omecantiv mecarbil usando un procedimiento de granulación en seco para la combinación de la capa de fármaco y un procedimiento de compresión directa para la combinación de la capa de hinchamiento. Se encontró que el procedimiento de granulación en seco alcanzaba una distribución uniforme de sustancia farmacológica en la formulación, mejoraba las propiedades de fluencia de la combinación y mantenía una compresibilidad aceptable para la fabricación de comprimidos en una prensa giratoria para comprimidos de doble capa. El revestimiento del comprimido se realiza en una revestidora de cuba capaz de procesar disolvente. Un sistema de láser de CO₂ crea el agujero en el revestimiento del comprimido de CA/PEG.

- 15 La fabricación de comprimidos de núcleo hinchable de MR de 25 mg de hidrato de dihidrocloruro de omecantiv empieza con la fabricación del comprimido de núcleo de doble capa. La combinación de la capa de hinchamiento y la combinación de la capa de fármaco se preparan y se comprimen para formar el comprimido de doble capa. A continuación, se aplica a los comprimidos un revestimiento semipermeable insoluble. A continuación, se realiza un agujero perforado por láser sobre la cara de la capa de fármaco para facilitar la liberación basada en ósmosis del fármaco.

Descripciones de las etapas

- 20 Etapa 1. Se usa un mezclador de tambor para elaborar la combinación de la capa de hinchamiento a partir de coagulante de poli(óxido de etileno) WSR, cloruro sódico, celulosa microcristalina y FD&C #2 Blue Lake.
- Etapa 2. La combinación de la capa de hinchamiento procedente de la Etapa 1 se desaglomera con un molino cónico equipado con un tamiz de agujeros redondos de 0,11 cm (0,045 pulgadas).
- 25 Etapa 3. La combinación de la capa de hinchamiento procedente de la Etapa 2 se devuelve al mezclador de tambor y se combina con estearato magnésico. La combinación de la capa de hinchamiento se mantiene hasta que está lista para la compresión en forma de comprimidos de doble capa.
- Etapa 4. Se usa un mezclador de tambor para preparar la combinación de la capa de fármaco comenzando por hidrato de dihidrocloruro de omecantiv mecarbil y poli(óxido de etileno) WSR N-80.

Etapa 5. La combinación procedente de la Etapa 4 se desaglomera usando un molino cónico equipado con un tamiz de agujeros redondos de 0,11 cm (0,045 pulgadas).

Etapa 6. La combinación procedente de la Etapa 5 se devuelve al mezclador de tambor y se combina.

Etapa 7. Se carga estearato magnésico al mezclador de tambor y se combina.

- 5 Etapa 8. La combinación de la capa de fármaco procedente de la Etapa 7 se compacta con rodillos usando un compactador de rodillos. Se comprueba el resultado durante el procedimiento.

Etapa 9. Los materiales compactados resultantes procedentes de la Etapa 8 se dimensionan en seco en gránulos usando un molino cónico equipado con un tamiz de rejilla de 0,10 cm (0,040 pulgadas).

- 10 Etapa 10. Los gránulos procedentes de la Etapa 9 se ponen en un mezclador de tambor y se combinan con estearato magnésico. La combinación de la capa de fármaco se mantiene hasta que está lista para la compresión en forma de comprimidos de doble capa.

- 15 Etapa 11. Una prensa giratoria se configura para la compresión en forma de comprimidos de doble capa y la combinación de la capa de hinchamiento y la combinación de la capa de fármaco se comprimen en un solo comprimido de doble capa. El peso de la capa de fármaco, el peso total del comprimido, el grosor, la dureza y la apariencia se comprueban periódicamente a lo largo de la compresión. Finalmente, los comprimidos de doble capa se desempolvan y se hacen pasar a través de un comprobador de metales.

Etapa 12. Se prepara un revestimiento de membrana semipermeable insoluble en agua en un depósito de solución al disolver acetato de celulosa y polietilenglicol en acetona y agua purificada.

- 20 Etapa 13. El revestimiento de membrana semipermeable se aplica a los comprimidos de doble capa usando una revestidora de cuba hasta un porcentaje de aumento de peso buscado.

Etapa 14. Los comprimidos de doble capa revestidos procedentes de la Etapa 13 se ponen en un horno para el secado secundario para retirar disolventes residuales. Se usa una prueba durante el procedimiento para confirmar niveles de disolvente residual aceptables.

- 25 Etapa 15. Se perfora un solo orificio a través del revestimiento semipermeable sobre la cara de la capa de fármaco de los comprimidos usando un taladro láser. Los comprimidos se inspeccionan.

Etapa 16. Los comprimidos se envasan.

Tabla 2

Comprimidos de MR SCT de liberación lenta de 25 mg de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil F1				
Componente y Clase	25-mg		Función	Referencia al Estándar
	Porcentaje (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)		
Núcleo de Comprimido - Capa de fármaco				
Hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil (base libre) ^a	15,33 (12,50)	30,664 (25,000)	Activa	Instalaciones propias
Poli(óxido de etileno) N-80, PolyOx WSR N-80	51,00	102,0	Polímero de la capa de fármaco	Ph.Eur., USP/NF, JP
Estearato magnésico	0,335	0,670	Lubricante	Ph.Eur., USP/NF, JP
Capa de fármaco Total	66,67	133,33	--	--
Núcleo de Comprimido - Capa de hinchamiento				

Comprimidos de MR SCT de liberación lenta de 25 mg de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil F1

Componente y Clase	25-mg		Función	Referencia al Estándar
	Porcentaje (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)		
Núcleo de Comprimido - Capa de fármaco				
Coagulante de poli(óxido de etileno), coagulante de PolyOx WSR	21,60	43,20	Polímero de la capa de hinchamiento	Ph.Eur., USP/NF, JP
Cloruro sódico	6,67	13,33	Agente osmótico	Ph.Eur., USP/NF, JP
Celulosa microcristalina, Avicel PH 200	4,80	9,60	Diluyente	Ph.Eur., USP/NF, JP
Estearato magnésico	0,165	0,330	Lubricante	Ph.Eur., USP/NF, JP
FD&C #2 Blue Lake	0,100	0,200	Colorante	Manuf. CofA
Total capa de hinchamiento	33,33	66,66	--	--
Dosis unitaria total	100,00	200,0	--	--
Revestimiento de membrana semipermeable				
Acetato de celulosa, CA-398-10	9,45	18,90	Revestimiento funcional	Ph.Eur., USP/NF
Polietilenglicol 3350, Carbowax® 3350	1,05	2,100	Porógeno	Ph.Eur., USP/NF
Acetona	b —	b —	Disolvente del revestimiento	USP/NF
Agua purificada	b —	b —	Disolvente del revestimiento	USP
Dosis unitaria total	110,50	221,0	--	--

^a El peso molecular del hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil y la base libre de omecamtiv mecarbil son 492,37 g/mol y 401,43 g/mol, respectivamente. La cantidad real usada se puede ajustar mediante el ensayo del lote de sustancias del fármaco.

^b Retirado del procedimiento a través de secado después de cada etapa intermedia respectiva.

5 **Ejemplo 3**

Tabla 3

Comprimidos de MR SCT de liberación rápida de 25 mg de hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil de la invención F2

ES 2 733 340 T3

Componente y Clase	25-mg		Función	Reference to Standard
	Porcentaje (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)		
Núcleo del Comprimido - Capa de fármaco				
hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil (base libre) ^a	15,33 (12,50)	30,664 (25,000)	Activa	Instalaciones propias
Poli(óxido de etileno) N-80, PolyOx WSR N-80	51,00	102,0	Polímero de la capa de fármaco	Ph.Eur., USP/NF, JP
Estearato magnésico	0,335	0,670	Lubricante	Ph.Eur., USP/NF, JP
Capa de fármaco total	66,67	133,33	--	--
Núcleo de Comprimido - Capa de hinchamiento				
Coagulante de poli(óxido de etileno), coagulante de PolyOx WSR	21,60	43,20	Polímero de la capa de hinchamiento	Ph.Eur., USP/NF, JP
Cloruro sódico	6,67	13,33	Agente osmótico	Ph.Eur., USP/NF, JP
Celulosa microcristalina, Avicel PH 200	4,80	9,60	Diluyente	Ph.Eur., USP/NF, JP
Estearato magnésico	0,165	0,330	Lubricante	Ph.Eur., USP/NF, JP
FD&C #2 Blue Lake	0,100	0,200	Colorante	Manuf. CofA
Capa de hinchamiento total	33,33	66,66	--	--
Dosis unitaria total	100,00	200,0	--	--
Revestimiento de membrana semipermeable				
Acetato de celulosa, CA-398-10	8,40	16,80	Revestimiento funcional	Ph.Eur., USP/NF
Polietilenglicol 3350, Carbowax® 3350	2,10	4,200	Porógeno	Ph.Eur., USP/NF
Acetona	^b —	^b —	Disolvente del revestimiento	USP/NF
Agua purificada	^b —	^b —	Disolvente del revestimiento	USP
Dosis unitaria total	110,50	221,0	--	--

^a El peso molecular del hidrato de dihidrocloruro de omecantiv mecarbil y la base libre de omecantiv mecarbil son 492,37 g/mol y 401,43 g/mol, respectivamente. La cantidad real usada se puede ajustar mediante el ensayo del lote de sustancias del fármaco.

^b Retirado del procedimiento a través de secado después de cada etapa intermedia respectiva.

- 5 Lo precedente es meramente ilustrativo de la invención y no se pretende limitar la invención a las formulaciones divulgadas.

REIVINDICACIONES

1. Un formulación farmacéutica que comprende:

una capa de fármaco, que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma;

5 una capa de hinchamiento; y

un revestimiento de membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte.

2. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la capa de fármaco comprende:

una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma;

10 un polímero de la capa de fármaco; y

un lubricante.

3. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que la capa de hinchamiento comprende:

un polímero de la capa de hinchamiento;

un agente osmótico

15 un diluyente; y

un lubricante.

4. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que

el revestimiento de membrana semipermeable comprende:

un polímero insoluble; y

20 un polímero porógeno.

5. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la capa de fármaco comprende:

una sal farmacéuticamente aceptable de omecamtiv mecarbil, o un hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma;

un polímero de la capa de fármaco; y

25 un lubricante;

la capa de hinchamiento comprende:

un polímero de la capa de hinchamiento;

un agente osmótico;

un diluyente; y

30 un lubricante; y

el revestimiento de membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte comprende:

un polímero insoluble; y

un polímero porógeno.

6. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, en la que:

35 la capa de fármaco comprende:

hidrato de dihidrocloruro de omecamtiv mecarbil;

un polímero de la capa de fármaco; y

un lubricante;

la capa de hinchamiento comprende:

un polímero de la capa de hinchamiento;

un agente osmótico;

un diluyente; y

5 un lubricante; y

el revestimiento de membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte comprende:

un polímero insoluble; y

un polímero porógeno.

10 7. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el revestimiento de membrana semipermeable comprende 80% de polímero insoluble y 20% de polímero porógeno.

8. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en la que el polímero insoluble comprende acetato de celulosa.

9. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en la que el polímero porógeno comprende polietilenglicol.

15 10. Una formulación farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de 3350.

11. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 3-10, en la que el agente osmótico comprende cloruro sódico.

20 12. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que tiene de una a 10 aberturas de aporte.

13. Una formulación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que

la capa de fármaco comprende:

14-17 (% p/p) de hidrato de dihidrocloruro de omecantiv mecarbil;

48-55 (% p/p) de poli(óxido de etileno); y

25 0,1-0,5 (% p/p) de lubricante;

la capa de hinchamiento comprende:

18-25 (% p/p) de poli(óxido de etileno);

4-9 (% p/p) de un agente osmótico

3-6 (% p/p) de celulosa microcristalina; y

30 0,1-0,5 (% p/p) de lubricante; y

la membrana semipermeable que tiene al menos una abertura de aporte comprende:

8-10 (% p/p) de acetato de celulosa;

0,5-3 (% p/p) de polietilenglicol.

35 14. La formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para el uso en el tratamiento de insuficiencia cardíaca aguda o insuficiencia cardíaca crónica.

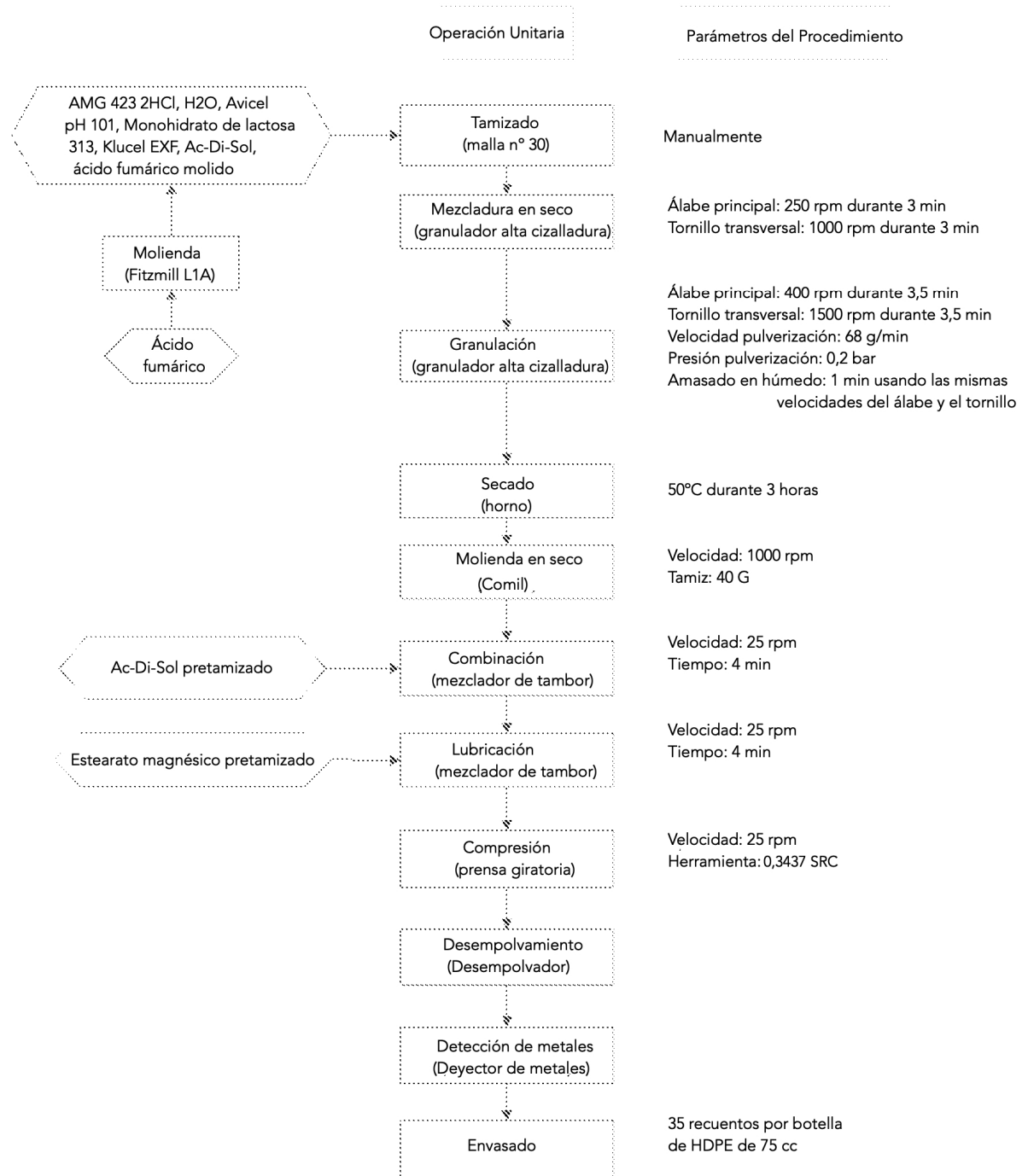


FIGURA 1

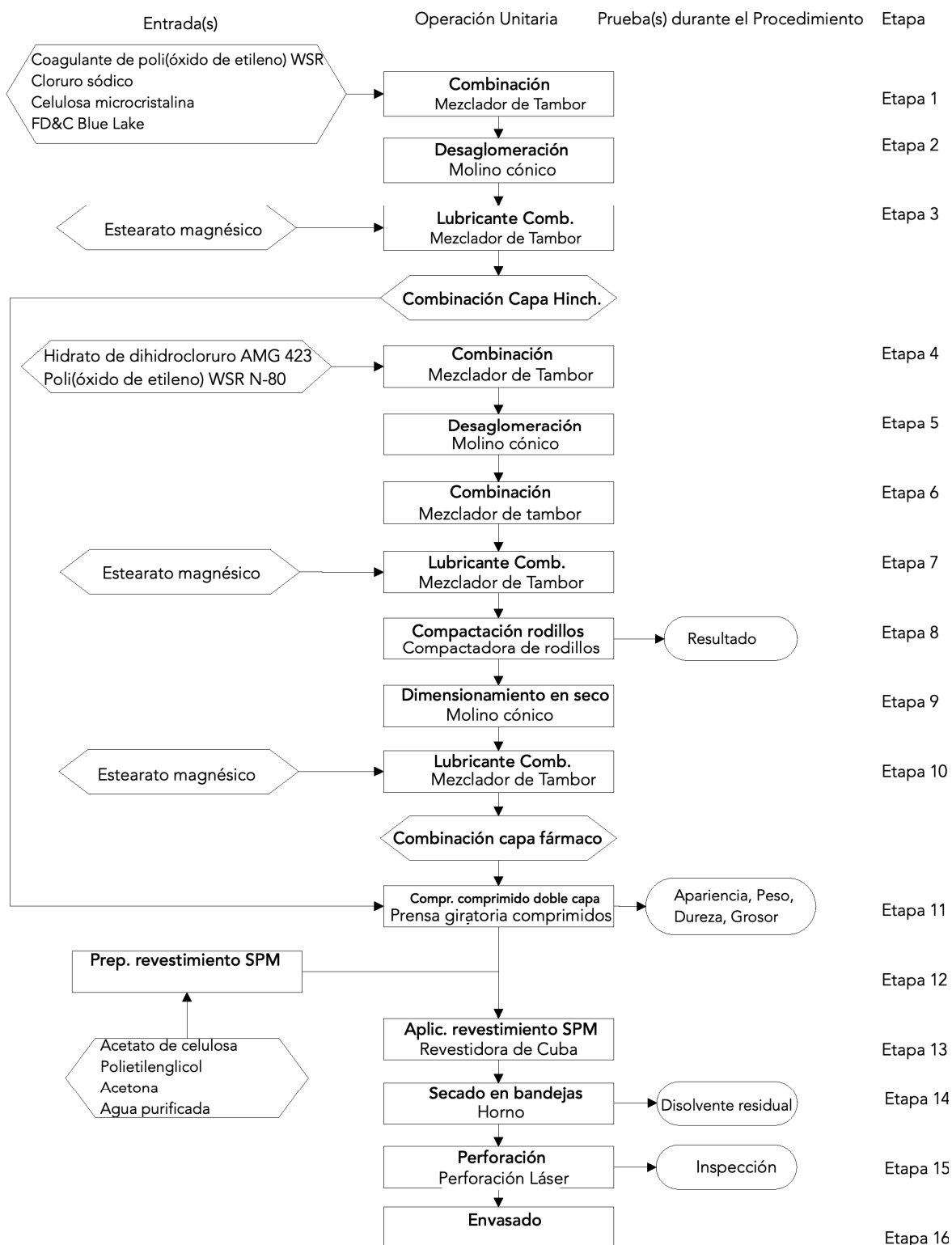


FIGURA 2

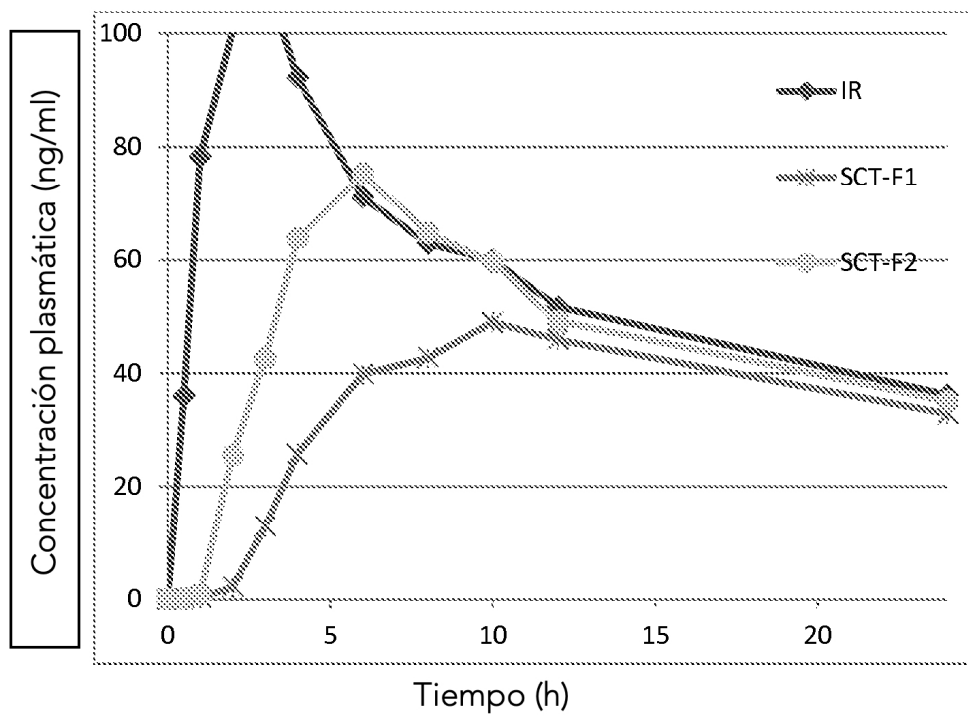
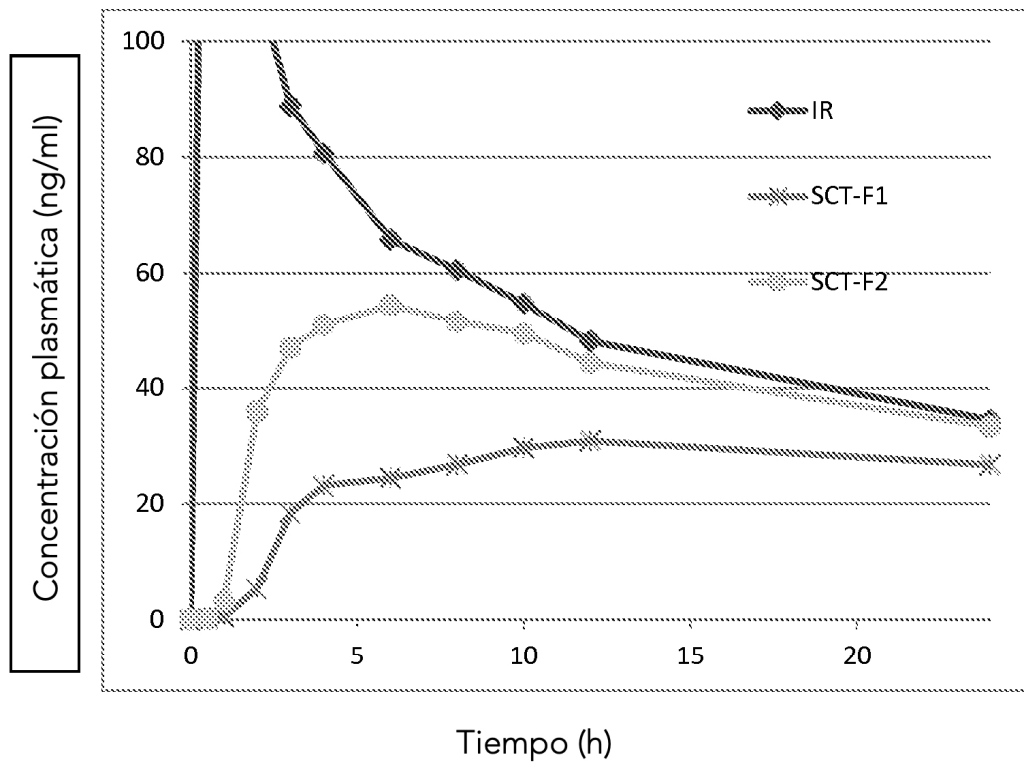


FIGURA 3

	IR (N = 20)	SCT-F1 (N = 21)	SCT-F2 (N = 21)
Potencia	0.979	0.914	0.910
T _{max} (h) [#]	0.5 (0.5 - 1)	10 (4 – 24)	6 (2 – 10)
C _{max} (ng/mL)	269 (30.7) (138 – 449)	37.3 (28.6) (21.0 – 57.5)	72.2 (26.3) (36.0 – 95.9)
AUC _{ult} (ng.h/mL)	2451 (20.0) (1787 – 3565)	1455 (40.0) (805 – 2812)	2074 (20.0) (1269 – 3104)
AUC _{inf} (ng.h/mL)	2509 (17.1) (1819 – 3782)	1523 (37.1) (853 – 3212)	2144 (23.5) (1304 – 3411)
t _{1/2} (h)	19 (20.6) (12.2 – 25.3)	19.5 (23.5) (11.7 – 30.3)	19.7 (18.2) (12.9 – 31.5)
RBA (rel a IR)*	--	0.61 [0.57 – 0.65]	0.88 [0.82 – 0.94]

datos presentados como mediana (%CV) (rango)

#: mediana (rango)

RBA: biodisponibilidad relativa; * Media geo. (90% IC)

FIGURA 4

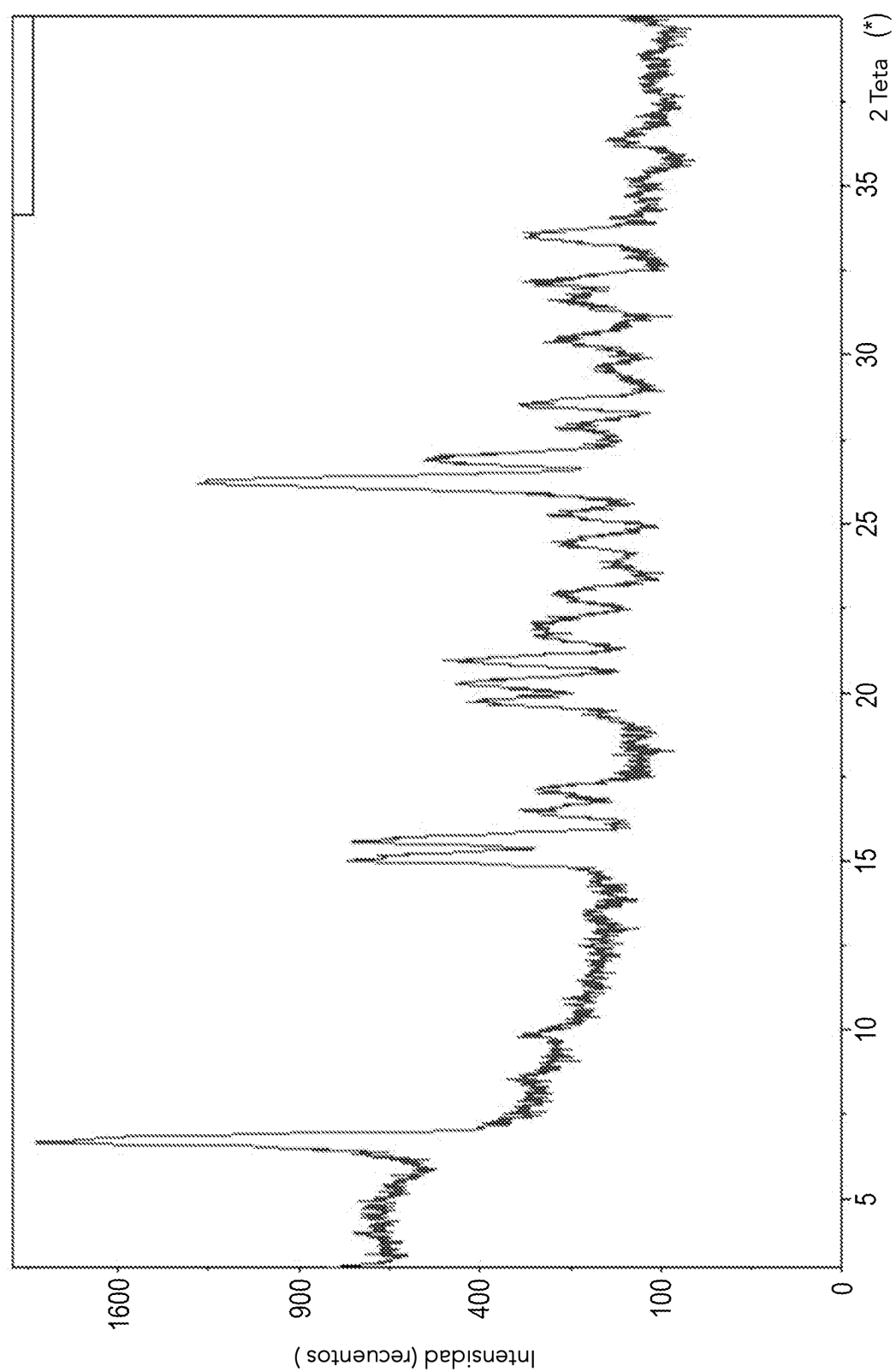


FIGURA 5

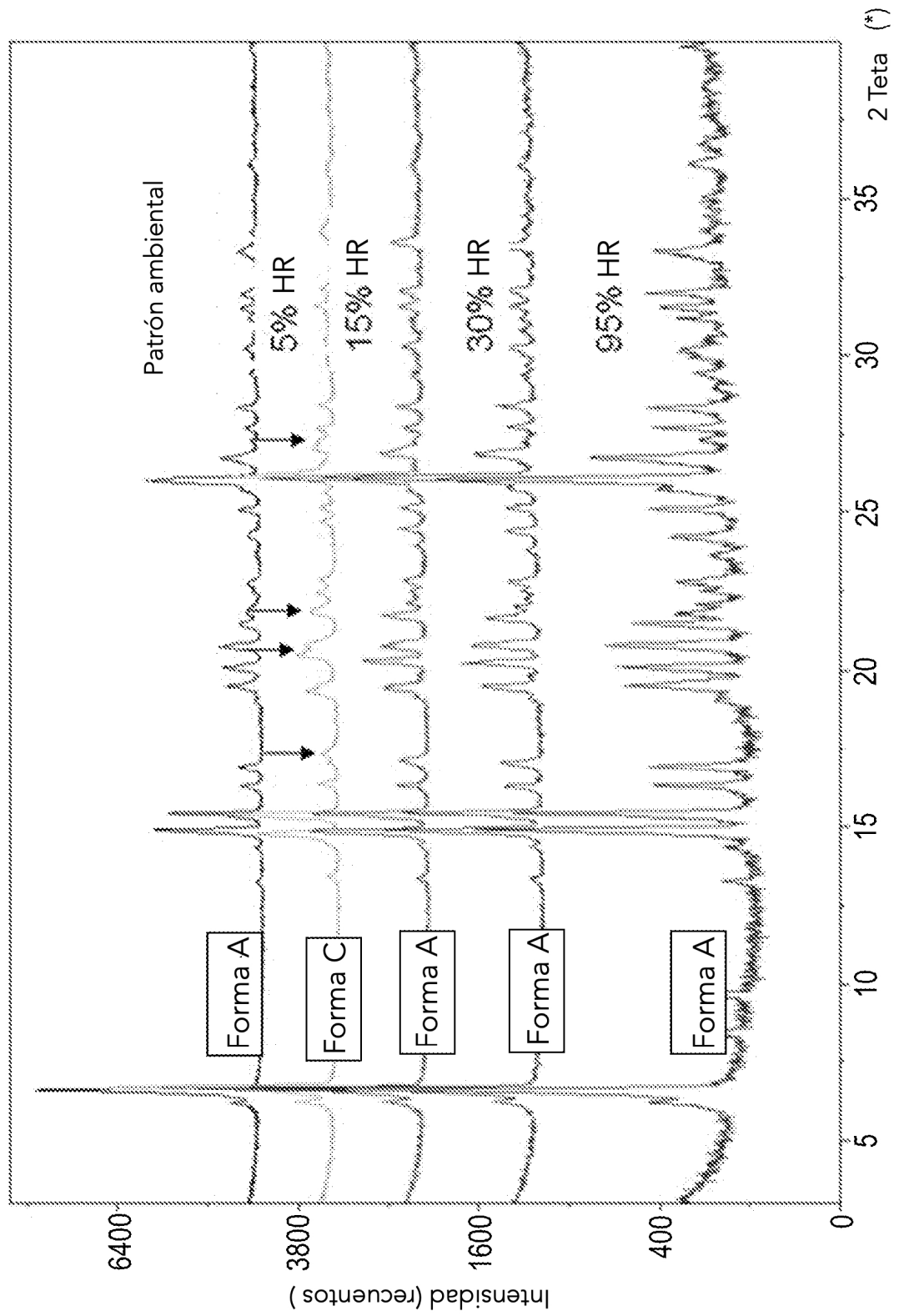


FIGURA 6

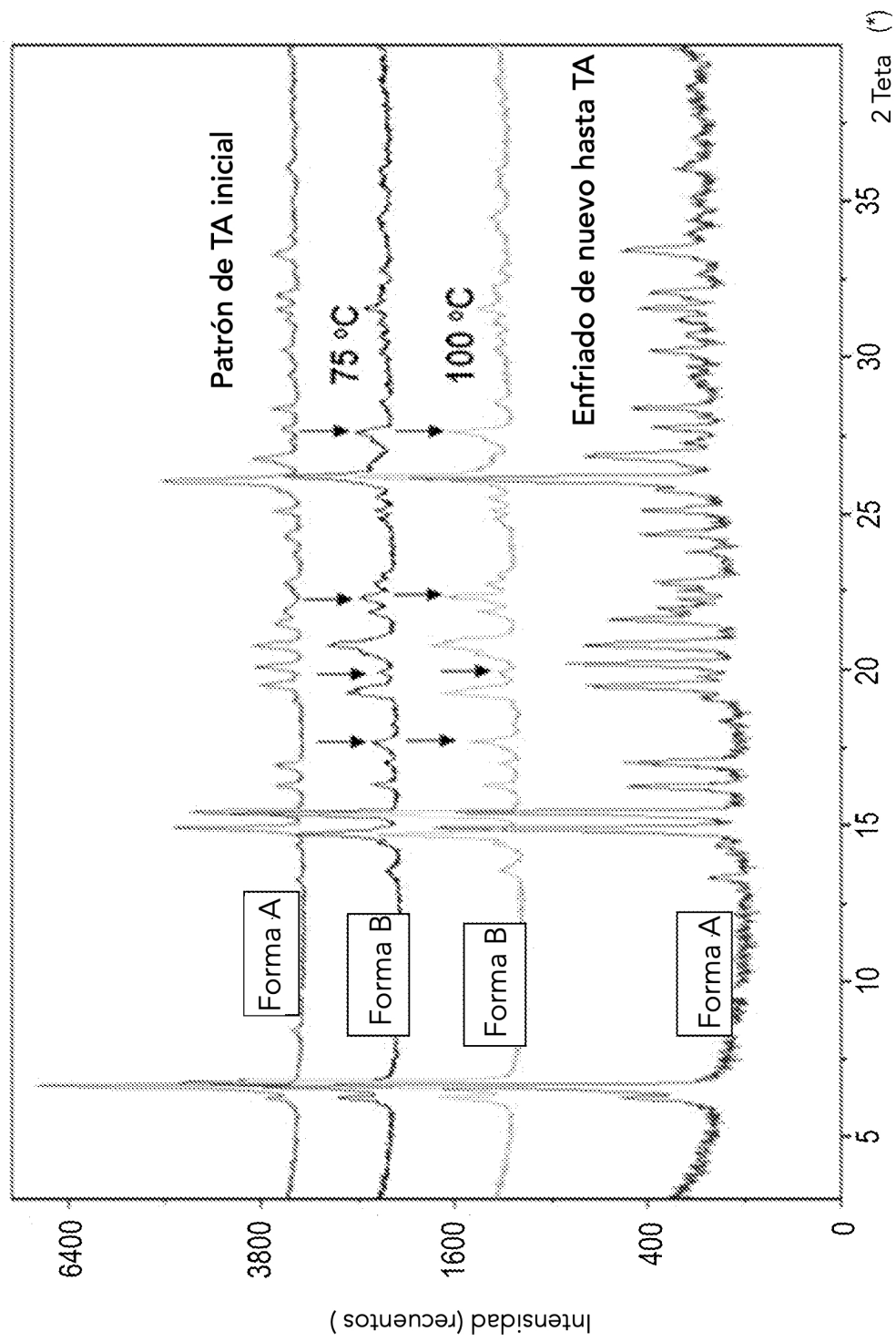


FIGURA 7

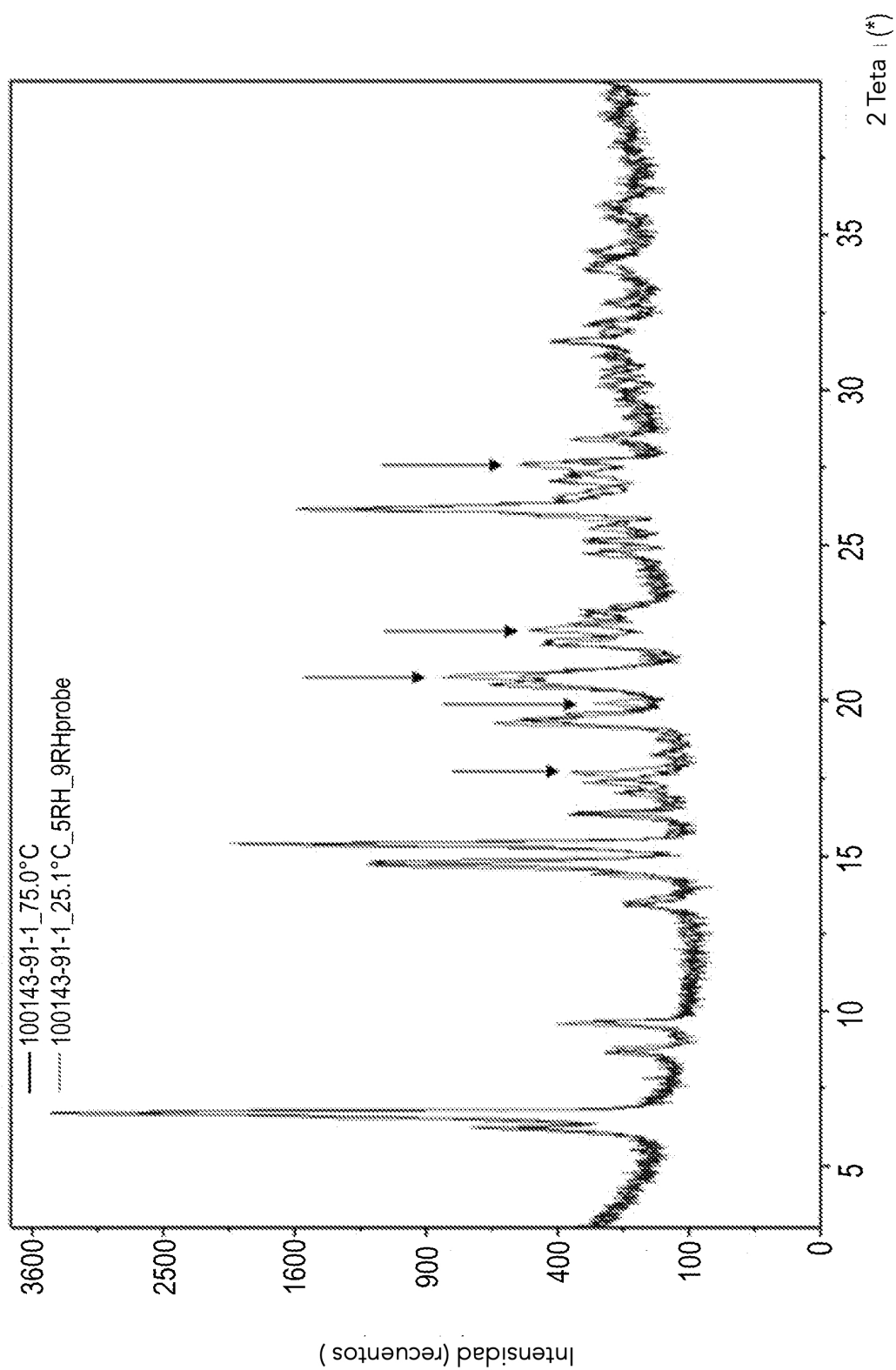


FIGURA 8