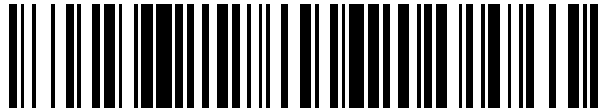


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 552**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2015 PCT/US2015/012201**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15112568**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2015 E 15702348 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3096749**

54 Título: **Procedimientos para el tratamiento de la obesidad mediante apremilast**

30 Prioridad:

24.01.2014 US 201461931143 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2019

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**HOUGH, DOUGLAS R y
STEVENS, RANDALL M.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 733 552 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

Procedimientos para el tratamiento de la obesidad mediante apremilast

5 2. CAMPO

En este documento se proporciona apremilast para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y/o controlar la obesidad mediante la administración de apremilast, solo o en combinación con otros tratamientos o regímenes terapéuticos. En el presente documento, también se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden cantidades específicas de apremilast adecuadas para uso en procedimientos de tratamiento, prevención y/o control de la obesidad.

3. ANTECEDENTES

15 La obesidad es una importante crisis de salud pública en los Estados Unidos e internacionalmente, y la prevalencia aumenta rápidamente en numerosas naciones. Se informó que la prevalencia de obesidad entre hombres y mujeres estadounidenses fue de casi el 36 % en 2009 y 2010. Ver Flegal KM y col., «Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010» JAMA, 2012, 307(5):491-7. La obesidad representa un estado de exceso de almacenamiento de grasa corporal. El término sobrepeso se define como un exceso de peso corporal para la altura. Los hombres normales y sanos tienen un porcentaje de grasa corporal del 15-20 %, mientras que las mujeres normales y sanas tienen un porcentaje de aproximadamente el 25-30 %. Ver Gallagher D y col., «Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index» Am J Clin Nutr., 2000, 72(3):694-701. Debido a que las diferencias en el peso entre los individuos son solo en parte el resultado de variaciones en la grasa corporal, el peso corporal es un índice limitado de obesidad. El índice de masa corporal (IMC) se usa mucho más comúnmente que el porcentaje de grasa corporal para definir la obesidad.

Las clasificaciones más ampliamente aceptadas para los grados de obesidad son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS), basadas en el índice de masa corporal (IMC). Las designaciones de la OMS son las siguientes:

30 Grado 1 sobrepeso (común y simplemente llamado sobrepeso): IMC de 25-29,9 kg/m²
 Grado 2 sobrepeso (comúnmente llamado obesidad): IMC de 30-39,9 kg/m²
 Grado 3 sobrepeso (comúnmente llamado obesidad grave o mórbida): IMC ≥ 40 kg/m².

Los enfoques efectivos para perder peso incluyen cambios en el estilo de vida, como la dieta, la actividad física y el asesoramiento conductual. La farmacoterapia se recomienda para las personas que no pueden lograr la pérdida de peso con intervenciones de estilo de vida solo. Nainggolan L, «New obesity guidelines: authoritative 'roadmap' to treatment» Medscape Medical News, nov. 2013 (disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/814202>). Actualmente, los medicamentos utilizados para controlar la obesidad incluyen medicamentos de acción central que perjudican la ingesta alimentaria, medicamentos que actúan periféricamente para perjudicar la absorción alimentaria y medicamentos que aumentan el gasto de energía.

El documento US 2006/0079540 A1 describe el uso de un inhibidor de PDE4 para el tratamiento de la caquexia. El cuadro clínico de caquexia incluye la pérdida de peso. Sin embargo, el uso del inhibidor de PDE4 descrito en la publicación no fue para el tratamiento de la obesidad con la intención de inducir la pérdida de peso.

45 Se observó una disminución de peso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con roflumilast como efecto secundario. Ver Klaus F. Rabe, British Journal of Pharmacology, 2011, 163: 53-67; Stephen K. Field, Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine, 2011, 5:57-70; Kumar y col., BMC Medicine, 2013, 11:96:1-8; y Nicola J. Sinden y col., Ther Adv Chronic Dis, 2010, 1(2):43-57. La pérdida de peso se observa con frecuencia en pacientes con EPOC, especialmente cuando su enfermedad empeora, ya que a menudo tienen dificultad para comer cuando están sin aliento. *Id.*

A diferencia de la disminución de peso observada como un efecto secundario en pacientes con EPOC tratados con otro inhibidor de la PDE4, el apremilast en la presente invención proporciona beneficios de pérdida de peso a pacientes con un IMC promedio de 30 o más, que es la definición clínica de obesidad.

4. RESUMEN

En este documento se proporciona apremilast o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en procedimientos para tratar, prevenir y/o controlar la obesidad o el sobrepeso en seres humanos que lo necesiten. La invención comprende administrar a un paciente que necesita tal tratamiento, prevención o manejo con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de apremilast, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato (*por ejemplo*, hidrato) farmacéuticamente aceptable o clatrato de los mismos.

65 En algunas realizaciones, se proporciona en este documento (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-

acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un producto farmacéuticamente aceptable. polimorfo, sal o solvato del mismo para uso en un procedimiento para tratar, prevenir y/o controlar la obesidad o el sobrepeso, que comprende administrar por vía oral a un paciente que tenga obesidad o sobrepeso una cantidad eficaz de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o uno de sus polimorfos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, al paciente se le administran aproximadamente 10 mg dos veces al día (BID) de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 20 mg BID. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 30 mg BID. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 40 mg BID u 80 mg una vez al día (QD).

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo farmacéuticamente aceptable, sal o solvato del mismo se administra por vía oral en una forma de dosificación, tal como un comprimido y una cápsula.

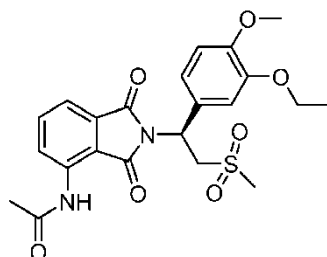
En algunas realizaciones, la invención comprende, además, la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más segundos agentes activos. Los ejemplos de los segundos agentes activos incluyen, entre otros, fentiramina, lorcaserina, topiramato, orlistat u otros medicamentos aprobados para perder peso. En algunas realizaciones, los segundos agentes activos incluyen, entre otros, un analgésico, un medicamento antiinflamatorio no esteroide (*es decir*, NSAID), un agente antiinflamatorio, un inhibidor de la COX-2, un opioide, un corticosteroide, un agente biológico, y un inmunosupresor.

En algunas realizaciones, la invención comprende, además, otras medidas de reducción de peso, tales como cambios en los hábitos dietéticos, programas de ejercicios o programas de apoyo psicológico.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

5.1 Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término «apremilast» se refiere a (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona, también conocida como N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-ilo]acetamida. El apremilast tiene la siguiente estructura:



Sin estar limitado por la teoría o el mecanismo de acción, Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y trabaja intracelularmente para modular una red de mediadores pro- y antiinflamatorios. La fosfodiesterasa 4 es una fosfodiesterasa (PDE) específica para el monofosfato de adenosina (cAMP) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 eleva los niveles de cAMP intracelular que, a su vez, regula la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina (IL)-23 y otras citoquinas inflamatorias. La elevación de cAMP también aumenta las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10. Estos mediadores pro- y antiinflamatorios han sido implicados en la psoriasis y la artritis psoriásica. Ver, por ejemplo, Schafer y col., «Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis,» Br. J. Pharmacol., 2010,159 (4): 842-55.

La lipina 1 específica de los adipocitos y la disfunción mitocondrial pueden estar involucradas en el mecanismo de pérdida de peso, por lo cual el apremilast puede aumentar la lipogénesis y la actividad metabólica basal, a través de la inhibición de la PDE4 y la elevación de la proteína quinasa A y la activación de la vía de CREB (proteína de unión del elemento sensible a la AMPc). Ver Aurelia De Pauw y col., The American Journal of Pathology, September 2009, Vol. 175, No. 3:927-939; y Mayurranjan S. Mitra y col., PNAS, 2013, vol. 110, No. 2: 642-647.

El apremilast se encuentra en desarrollo clínico para el tratamiento de trastornos autoinmunes inflamatorios en adultos que involucran niveles elevados de citoquinas, tales como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet y espondilitis anquilosante.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión «sal farmacéuticamente

aceptable» incluye, pero no se limita a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos y bases inorgánicas y ácidos y bases orgánicos. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas proporcionadas en la presente incluyen sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos orgánicos e inorgánicos como ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metansulfónico. Los ejemplos de sales específicas incluyen, por lo tanto, sales de clorhidrato y mesilato.

Como se usa en este documento y, a menos que se indique lo contrario, el término «hidrato» significa un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, el término «solvato» significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en el presente documento. El término «solvato» incluye hidratos (*por ejemplo*, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

Como se usa en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, el término «polimorfo» significa formas cristalinas sólidas de un compuesto proporcionado en el presente documento o un complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir distintas propiedades físicas, químicas, farmacológicas y/o espectroscópicas.

Como se utiliza en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término «profármaco» significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados y metabolitos de apremilast que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Por lo general, los profármacos se pueden preparar utilizando procedimientos conocidos, como los descritos por 1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed. 1995).

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término «estereoisómero», «isómero» o «estereoisómero» abarca todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en este documento.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, la expresión «estereoméricamente puro» o «enantioméricamente puro» significa que un compuesto comprende un estereoisómero y está sustancialmente libre de su contraestereoisómero o enantiómero. Por ejemplo, un compuesto es estereomérica o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene mayor o igual que el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de un estereoisómero y 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o menos del contraestereoisómero. Sustancialmente libre de su enantiómero (R)» está abarcado por la expresión estereoméricamente puro o enantioméricamente puro.

Como se usa en este documento, la expresión «efecto adverso» incluye, pero no se limita a toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, aumentos en los tiempos de sangrado debidos a, *por ejemplo*, trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náuseas, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extrapiramidales, acatisia, cardiotoxicidad, incluidos trastornos cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. La expresión «toxicidades gastrointestinales» incluye, pero no se limita a erosiones y ulceraciones gástricas e intestinales. La expresión «toxicidades renales» incluye, pero no se limita a afecciones tales como necrosis papilar y necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Como se usa en el presente documento, el término «paciente» se refiere a un mamífero, particularmente a un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente es una mujer. En otras realizaciones, el paciente es un hombre. En otras realizaciones, el paciente es un niño o un adolescente.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos «tratar», «tratando» y «tratamiento» contemplan una acción que ocurre mientras un paciente sufre la enfermedad, trastorno o condición especificada que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección, o retrasa o lentifica la progresión de los síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección.

Como se usa en este documento, a menos que se especifique lo contrario, los términos «prevenir», «previniendo» y «prevención» contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a sufrir la enfermedad,

trastorno o afección especificada, que inhibe o reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad, el trastorno o la condición.

Como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos «administrar», «administrando» y «administración» abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad, trastorno o afección especificada en un paciente que ya ha padecido de la enfermedad, trastorno o afección y/o alargamiento del tiempo en que un paciente que ha sufrido de la enfermedad, el trastorno o la afección permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad, trastorno o afección o cambiar la forma en que el paciente responde a la enfermedad, trastorno o afección.

10

5.2 Compuestos para uso en procedimientos de tratamiento

En el presente documento, se proporcionan compuestos para uso en procedimientos para tratar, controlar y/o prevenir la obesidad o el sobrepeso, que comprenden administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, control o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de apremilast, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la invención también abarca inhibir o evitar los síntomas de la obesidad, así como abordar la enfermedad en sí, antes de la aparición de los síntomas mediante la administración de apremilast, o un metabolito, polimorfo, sal, solvato o clatrato del mismo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, se proporciona en este documento (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en un procedimiento para tratar la obesidad o reducir el peso, que comprende administrar por vía oral a un paciente que tenga obesidad o sobrepeso una cantidad de tratamiento eficaz de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o uno de sus polimorfos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, el apremilast se administra por vía oral a un paciente que tiene obesidad o sobrepeso en una dosis de aproximadamente 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg dos veces al día. En ciertas realizaciones, el apremilast se puede usar solo en dosis de 20 mg, 30 mg o 40 mg dos veces al día (BID), o en combinación con otras medidas de reducción de peso, como cambios en los hábitos alimenticios, programas de ejercicios o programas de apoyo psicológico. La pérdida de peso puede observarse dentro de unos pocos meses de administración y puede progresar con el uso continuo.

35

En algunas realizaciones, al paciente se le administran aproximadamente 10 mg dos veces al día (BID) de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-1]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 20 mg BID. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 30 mg BID. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 40 mg BID.

40

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo farmacéuticamente aceptable, sal o solvato del mismo se administra por vía oral en una forma de dosificación, tal como un comprimido y una cápsula.

45

En determinadas realizaciones, el apremilast se administra por vía oral a un paciente con obesidad en una dosis inicial de aproximadamente 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis máxima diaria es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg. En algunas realizaciones, la dosis máxima diaria es de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg. En algunas realizaciones, la dosis máxima diaria es de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg.

50

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 90 % en peso del isómero (+) con base en el porcentaje en peso total del compuesto.

55

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 95 % en peso del isómero (+) con base en el porcentaje en peso total del compuesto.

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 96 % en peso del isómero (+) con base en el porcentaje en peso total del compuesto.

60

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente comprende más de aproximadamente el 97 % en peso del isómero (+) con base en el porcentaje

65

en peso total del compuesto.

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 98 % en peso del isómero (+) con base en el 5 porcentaje en peso total del compuesto.

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 99 % en peso del isómero (+) con base en el porcentaje en peso total del compuesto.

10

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg dos veces al día siguiendo el programa de titulación inicial.

15 En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en una cantidad de aproximadamente 30 mg dos veces al día siguiendo el programa de titulación inicial.

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg dos veces al día siguiendo el programa de titulación inicial.

20

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra una o dos veces al día.

25

En algunas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en forma de comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido comprende una dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura.

30

En algunas realizaciones, el comprimido comprende, además, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. En algunas realizaciones, el comprimido comprende, además, óxido de hierro rojo. En algunas realizaciones, el comprimido comprende, además, óxido de hierro amarillo. En algunas realizaciones, el comprimido comprende, además, óxido de

35

hierro negro.

En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en forma de comprimido que comprende una 10 mg de dosis de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona estereoméricamente, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

40

En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en forma de comprimido que comprende una dosis de 20 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

45

En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en forma de comprimido que comprende una dosis de 30 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro y negro de óxido de hierro.

50

55 En algunas realizaciones, la invención proporcionada en el presente documento comprende, además, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente activo. En algunas realizaciones, la invención comprende, además, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de medicamentos disponibles para el tratamiento de la obesidad, incluidos, entre otros, agentes gastrointestinales (*p. ej.*, orlistat), estimulantes del SNC y anorexígenos (*p. ej.*, lorcaserina, topiramato, fentermina), dietilpropiona, fendimetrazina y benzfetamina).

60

En algunas realizaciones, la invención comprende, además, la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de uno o más segundos agentes activos, que incluyen, pero sin limitación, un analgésico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de la COX-2, un opioide, un corticosteroide, un agente biológico y un inmunosupresor. En algunas realizaciones, el segundo agente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (es 65 *decir*, AINE como celecoxib, diclofenac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, naproxeno y piroxicam). En algunas

realizaciones, el segundo agente activo es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (*es decir*, DMARD, tal como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina).

En algunas realizaciones, la invención comprende, además, otras medidas de reducción de peso, tales como cambios en los hábitos dietéticos, programas de ejercicios o programas de apoyo psicológico.

En algunas realizaciones, el paciente ha recibido un tratamiento previo para la obesidad o la artritis. En algunas realizaciones, el paciente está en recaída o es refractario al tratamiento previo.

10 En algunas realizaciones, la invención comprende administrar (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, sustancialmente libre de cualquier forma de sal o solvato de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona.

En algunas realizaciones, la invención comprende administrar una sal farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura.

En algunas realizaciones, la invención comprende la administración de un solvato farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona farmacéuticamente aceptable.

20 5.2.1 Terapia de combinación

En realizaciones particulares, el apremilast se administra en combinación con otro fármaco («segundo agente activo») para tratar, controlar y/o prevenir la obesidad.

25 En determinadas realizaciones, la invención abarca combinaciones sinérgicas para el tratamiento, prevención y/o manejo de la obesidad. El apremilast también se puede usar para aliviar los efectos adversos asociados con algunos segundos agentes activos.

Se pueden usar uno o más segundos agentes activos en la invención junto con apremilast. Los segundos agentes activos pueden administrarse antes, después o simultáneamente con apremilast. En algunas realizaciones, la invención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de medicamentos para tratar la obesidad, que incluyen, pero sin limitación, agentes gastrointestinales (*p. ej.*, orlistat), estimulantes del SNC y anorexígenos (*p. ej.*, lorcaserina, fentermina, dietilpropión, fendimetrazina y benzfetamina).

35 En una realización, el segundo agente activo se selecciona del grupo que consiste en un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, micofenolato mofetilo, un agente biológico o un inhibidor de Cox-2.

En algunas realizaciones, los segundos agentes activos pueden incluir, pero no se limitan a antiinflamatorios tales como AINE que incluyen, pero no se limitan a diclofenac (*p. ej.*, ARTHROTEC®), diflunisal (*p. ej.*, DOLOBID®), etodolac (*p. ej.*, LODINE®), fenoprofeno (*p. ej.*, NALFON®), ibuprofeno (*p. ej.*, ADVIL, CHILDREN'S ADVIL/MOTRIN, MEDIPREN, MOTRIN, NUPRIN o PEDIACARE FEVER®), indometacina (*p. ej.*, ARTHREXIN®), cetoprofeno (*p. ej.*, ORUVAIL®), ketorolac (*p. ej.*, TORADOL®), fosfomicina trometamina (*p. ej.*, MONURAL®), meclofenamato (*e.g.*, Meclomen®), nabumetona (*p. ej.*, RELAFEN®), naproxeno (*p. ej.*, ANAPROX®, ANAPROX® DS, EC-NAPROSYN®, NAPRELAN® o NAPROSYN®), oxaprozina (*p. ej.*, DAYPRO®), piroxicam (*p. ej.*, FELDENE®), sulindac (*p. ej.*, CLINORIL®) y tolmetina (*p. ej.*, TOLECTIN® DS o TOLECTIN®).

En otras realizaciones, los segundos agentes activos pueden incluir, pero no se limitan a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) o inmunosupresores tales como, pero no se limitan a metotrexato (Rheumatrex®), sulfasalazina (Azulfidine®), leflunomida (Arava®) y ciclosporina (Sandimmune® o Neroal®).

En otras realizaciones, el segundo agente activo es un corticosteroide oral, como, por ejemplo, budesonida (Entocort®), dexametasona, fludrocortisona (Florinef®, acetato de Florinef®), hidrocortisona, metilprednisona, prednisolona y prednisona.

En otras realizaciones, los segundos agentes activos pueden incluir, pero no se limitan a micofenolato mofetilo (CellCept®), un agente inmunosupresor ampliamente utilizado en el trasplante de órganos y que gana terreno en el tratamiento de trastornos cutáneos autoinmunes e inflamatorios.

En realizaciones adicionales, los segundos agentes activos pueden incluir, pero no se limitan a agentes biológicos tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®) y adalimumab (Humira®).

En otras realizaciones, los segundos agentes activos pueden incluir, pero no se limitan a inhibidores de Cox-2 tales como celecoxib (Celebrex®), valdecoxib (Bextra®) y meloxicam (Mobic®).

65 En algunas realizaciones, uno o más agentes activos selectivos se seleccionan del grupo que consiste en acitretina,

adalimumab, alclometasona, alefacept, aloe vera, amcinonida, lactato de amonio / urea, lactato de amonio / halobetasol, antralina, benzina / pirilamina / óxido de zinc, betametasona, betametasona / calcipotrieno, calcipotrieno, clobetasol, clocortolona, alquitrán, alquitrán / ácido salicílico, corticotropina, ciclosporina, desonida, desoximetasona, diflorasona, fluocinonida, flurandrenolida, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, hidrocortisona / pramoxina, 5 hidroxiiurea, infliximab, metotrexato, metoxsaleno, mometasona, pramoxina, prednisona, prednisolona, prednicarbato, resorcinol, tazaroteno, triamcinolona y ustekinumab.

En algunas realizaciones, se seleccionan uno o más agentes activos selectivos del grupo de abatacept, paracetamol, paracetamol/hidrocodona, acetaminofeno/tramadol, adalimumab, alemtuzumab, hidróxido de 10 aluminio/aspirina/carbonato de calcio/ hidróxido de magnesio, anakinra, aspirina, auranofina, aurotioglucosa, atorvastatina, azatioprina, celecoxib, certolizumab, condroitina, cortisona, corticotropina, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, dexametasona, diclofenac, diclofenac/misoprostol, diflunisal, doxiciclina, esomeprazol, esomeprazol/naproxeno, etanercept, etodolac, famotidina, famotidina/ibuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, glucosamina, tiomalato sódico de oro, golimumab, hidroxiclороquina, ibuprofeno, indometacina, infliximab, interferón, 15 interferón gamma-lb, ketoprofeno, lansoprazol, lansoprazol/naproxeno, leflunomida, levamisol, meclofenamato, meloxicam, metotrexato, metilprednisona, metilprednisolona, salicilato de metilo, minociclina, mofetilo de micofenolato, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, penicilamina, fenitoína, piroxicam, prednisona, aceite de onagra, rituximab, rofecoxib, salsalato, sulindac, sulfasalazina, tetraciclina, tocilizumab, tofacitinib, tolmetina, tramadol, triamcinolona, salicilato de trolamina y valdecoxib.

20 En algunas realizaciones, uno o más agentes activos selectivos se seleccionan del grupo que consiste en abatacept, acetaminofeno, acetaminofeno/hidrocodona, acetaminofeno/tramadol, acitretina, adalimumab, alclometasona, alefacept, alemtuzumab, aloe vera, hidróxido de aluminio/aspirina/carbonato de calcio/hidróxido de magnesio, amcinonida, lactato de amonio/urea, lactato de amonio/halobetasol, anakinra, antralina, aspirina, auranofina, 25 aurotioglucosa, atorvastatina, azatioprina, benzocaína/pirilamina/óxido de zinc, betametasona, betametasona/calcipotrieno, calcipotrieno, celecoxib, certolizumab, condroitina, clobetasol, clocortolona, alquitrán, alquitrán/ácido salicílico, corticotropina, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, desonida, desoximetasona, dexametasona, diclofenac, diclofenac/misoprostol, diflorasona, diflunisal, doxiciclina, esomeprazol, esomeprazol/naproxeno, etanercept, etodolac, famotidina, famotidina/ibuprofeno, fenoprofeno, fluocinonida, 30 flurandrenolida, flurbiprofeno, fostamatinib, glucosamina, tiomalato sódico de oro, golimumab, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, hidrocortisona/pramoxina, hidroxiiurea, hidroxiclороquina, ibuprofeno, indometacina, infliximab, interferón, interferón gamma-lb, ibrutinib, ketoprofeno, lansoprazol, lansoprazol/naproxeno, leflunomida, lenalidomida, levamisol, meclofenamato, meloxicam, metotrexato, metoxsaleno, metilprednisona, metilprednisolona, salicilato de metilo, minociclina, mometasona, mofetilo de micofenolato, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, 35 penicilamina, fenitoína, piroxicam, pomalidomida, pramoxina, prednisona, prednisolona, prednicarbato, aceite de onagra, resorcinol, rituximab, rofecoxib, salsalato, sulindac, sulfasalazina, tazaroteno, tetraciclina, tocilizumab, tofacitinib, tolmetina, tramadol, triamcinolona, salicilato de trolamina, ustekinumab, valdecoxib, 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona y (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

40 En algunas realizaciones, uno o más agentes activos selectivos se seleccionan del grupo que consiste en un inhibidor de Btk, un agente de direccionamiento de cereblones, un inhibidor de Tyk2, un inhibidor de Syk, un inhibidor de JNK, un inhibidor de MK2, un inhibidor de ERP5, un inhibidor de PD-1, un inhibidor de TIMP-3, un inhibidor de IKK-2, un inhibidor de LH2B, un inhibidor de PKC-theta, un inhibidor de IRAK4, un inhibidor de ROCK y un inhibidor de ROR- 45 gamma-T.

La administración de apremilast y un segundo agente activo a un paciente puede ocurrir simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La adecuación de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí (*p. ej.*, si este puede administrarse por vía oral sin 50 descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y el cáncer que se trata. Las vías de administración particulares para los segundos principios activos o ingredientes son conocidas por los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, The Merck Manual, 448 (17ª ed., 1999).

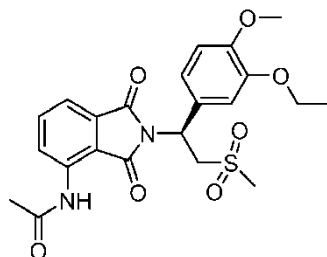
La cantidad de un segundo agente activo administrado se puede determinar en función del agente específico utilizado, 55 el sujeto que se está tratando, la gravedad y el estadio de la enfermedad y la cantidad (o cantidades) de apremilast y cualquier segundo agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente. Los expertos en la técnica pueden determinar las cantidades específicas según los procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Al principio, se puede comenzar con la cantidad del segundo agente activo que se usa convencionalmente en las terapias y ajustar la cantidad según los factores descritos anteriormente. *Ver, por ejemplo*, Physician's Desk 60 Reference (59th Ed., 2005).

En determinadas realizaciones, el segundo agente activo se administra por vía oral, tópica, intravenosa o subcutánea y una a cuatro veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de 65 aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del

agente específico usado, la edad del sujeto que está en tratamiento, la gravedad y estadio de la enfermedad, y la o las cantidades de apremilast y cualesquiera segundos agentes activos opcionales adicionales administrados concurrentemente al paciente.

5 5.3 Apremilast

Sin estar limitado por la teoría, se cree que el apremilast es un enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metansulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona que tiene la siguiente estructura:



10

El apremilast se puede preparar según los procedimientos descritos en las patentes U. S. nros. 6.962.940; 7.208.516; 7.427.638; o 7.893.101. En un procedimiento específico, el apremilast puede prepararse, por ejemplo, mediante el siguiente procedimiento.

15

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

25

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

30

35

Preparación de anhídrido 3-aminofáltico: un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se equipó con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador, y se cargó con ácido 3-aminofáltico (108 g, 596 mmol) y anhídrido acético (550 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a aproximadamente 25 °C y más a 0-5 °C durante 1 hora más. El sólido cristalino se recogió por filtración *al vacío* y se lavó con éter. El producto sólido se secó *al vacío* a temperatura ambiente hasta un peso constante, dando 75 g (61 % de rendimiento) de anhídrido 3-acetamidofáltico como un producto blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,21 (s, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

40

45

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

50

55

Preparación final de apremilast: Un matraz de base redonda de 3 bocas y 500 ml se equipó con un agitador mecánico,

un termómetro y un condensador. El recipiente de reacción se cargó con la sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)-et-2-ilamina (25 g, 56 mmol, 98 % ee), anhídrido 3-acetamidofáltico (12,1 g, 58,8 mmol) y ácido acético glacial (250 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante una noche y luego se enfrió a < 50°C. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (250 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml x 2), salmuera (250 ml x 2) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se *recristalizó* en un disolvente binario que contenía etanol (150 ml) y acetona (75 ml). El sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con etanol (100 ml x 2). El producto se secó *al vacío* a 60 °C hasta un peso constante, proporcionando 19,4 g (rendimiento del 75 %) de apremilast con 98 % de ee. HPLC quirral (15/85 EtOH/20 mM KH₂PO₄ a pH 5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4,6 mm, 0,4 mL/min, a 240 nm):25,4 min (isómero S, 98,7 %), 29,5 min (isómero R, 1,2 %). ¹H-RMN (CDCl₃) δ:1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82-8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H); ¹³C-RMN(DMSO-d₆) δ:14,66, 24,92, 41,61, 48,53, 54,46, 55,91, 64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48.

15 5.4 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

Pueden usarse composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación individuales de una única unidad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender un apremilast o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente activo. Los ejemplos de los segundos agentes activos opcionales se describen aquí (*ver, por ejemplo*, la sección 4.2.1). Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender, además, uno o más vehículos, excipientes o diluyentes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tal como, pero no están limitados a, comprimidos (*p. ej.*, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (*p. ej.*, jarabes con sabor). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante procedimientos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. *Ver en general*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a edición, Mack Publishing, Easton PA (2000).

En determinadas realizaciones, las formas de dosificación orales proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden adoptar una diversidad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración. Los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (*p. ej.*, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no están limitados a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después se da forma al producto en la presentación deseada, si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos no limitantes de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral incluyen aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no están limitados a almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tal como arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, goma de tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*p. ej.*, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (*p. ej.*, nros. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a los materiales vendidos como AVICEL® (celulosa microcristalina) PH-101, AVICEL® (celulosa microcristalina) PH-103, AVICEL RC-581® (celulosa cristalina y carboximetilcelulosa sódica), AVICEL® (celulosa microcristalina) PH-105 (disponible en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica vendida

como AVICEL RC-581® (celulosa cristalina y carboximetilcelulosa sódica). Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™® (celulosa microcristalina) PH-103 y Starch 1500® LM (almidón pregelatinizado).

- 5 Los ejemplos de rellenos adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, talco, carbonato de calcio (*p. ej.*, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de estos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas está típicamente presente en de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o
- 10 forma de dosificación.

- Los disgregantes se utilizan en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras aquellos que contienen demasiado poco disgregante pueden no disgregarse a una
- 15 velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Así, una cantidad suficiente de disgregante que no es demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de disgregante utilizada varía en función del tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, con preferencia, de
- 20 aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

- Los ejemplos no limitantes de disgregantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potásica, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón
- 25 pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

- Los ejemplos no limitantes de lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero no están limitadas a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido
- 30 esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (*p. ej.*, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de estos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200® (sílice), fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL® (un producto de dióxido de silicio
- 35 pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación donde se incorporan.

- Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación incluyen comprimidos; capsulitas, cápsulas tales como cápsulas
- 40 de gelatina elástica blanda; bolsitas; obleas, pastillas, dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (*p. ej.*, aerosoles nasales o inhaladores); geles formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluidas suspensiones (*p. ej.*, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite), soluciones y elixires.

- 45 La composición, forma, y tipo de formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Estas y otras formas en que las formas de dosificación específicas variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. *Ver, p. ej.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack
- 50 Publishing, Easton PA (2,000).

- Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia y en el presente documento se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para
- 55 incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores muy conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitado a la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos
- 60 primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada.

- En determinadas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos
- 65 compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (*p. ej.*, 5 %) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida media

o la estabilidad de las formulaciones con el transcurso del tiempo. *Ver, por ejemplo*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser muy significativo debido a que comúnmente se encuentra humedad durante la fabricación, la manipulación, el envasado, el almacenamiento, el transporte y el uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras pueden prepararse usando ingredientes anhidros o con bajo contenido en agua y condiciones de bajo contenido en agua o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera el contacto considerable con la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente mediante el uso de materiales conocidos para impedir la exposición al agua de modo que estas puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos no limitantes de envases adecuados incluyen aluminios, plásticos, contenedores de dosis unitaria (*p. ej.*, viales), envases blíster, y láminas en tiras sellados herméticamente.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá un ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia aquí como «estabilizadores», incluyen, pero no se limitan a antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal. Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden ser diferentes dependiendo de factores tales como, pero no limitado a, la ruta por la que se va a administrar a pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación oral típicas comprenden apremilast en una cantidad de 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg o 40 mg. En realizaciones particulares, las formas de dosificación oral son comprimidos de 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg o 40 mg.

5.5 Formas de dosificación de liberación retardada

En determinadas realizaciones, los ingredientes activos pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitativos de medios de liberación controlada o dispositivos de entrega incluyen los descritos en las patentes U. S. Nros. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las que se describen en la presente, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos. En determinadas realizaciones, se proporcionan en la presente formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral que incluyen, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y pastillas adaptadas para liberación controlada.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un fin común de mejorar la terapia de fármaco por sobre lo logrado por sus contrapartes no controladas. De manera ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico se caracteriza porque se utiliza un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida, y el cumplimiento mejorado por parte del paciente. De manera adicional, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el momento de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto puede afectar la aparición de efectos secundarios (*p. ej.*, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y libera de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones que incluyen, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

6. EJEMPLOS

Algunas realizaciones se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Los ejemplos no deben interpretarse como una limitación en el alcance de los mismos.

6.1 Actividad biológica del apremilast en modelos preclínicos

Las afecciones artríticas se consideran una enfermedad autoinmune Th1 debido a la participación de citoquinas proinflamatorias, interferón (INF) γ y factor de necrosis tumoral (TNF) α . La elevación del nucleótido cíclico adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPc) inhibe la liberación de mediadores inflamatorios, incluido el TNF- α . Un mecanismo celular para la inactivación de cAMP es su descomposición por las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE). La inhibición de la PDE4 es particularmente efectiva en la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, los compuestos que inhiben la PDE4 específicamente pueden inhibir la inflamación con un mínimo de efectos secundarios no deseados.

Inhibición de TNF- α : Apremilast inhibe la producción de TNF- α en PBMC (IC₅₀ de 77 nM), en sangre total humana (IC₅₀ de 294) y en un modelo de ratón (EC₅₀ de 0,05 mg / kg). Los procedimientos de prueba fueron los descritos en el documento WO 03/080049; Muller y col., J. Med. Chem., 1996, 39:3238; y Muller y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9:1625-30.

Inhibición de PDE4: La enzima fosfodiesterasa 4 se purificó a partir de células monocíticas humanas U937 mediante cromatografía de filtración en gel, y las reacciones de fosfodiesterasa se llevaron a cabo como se describió anteriormente. Ver Muller y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8 (19):2669-2674. Brevemente, las reacciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de pocillos profundos en Tris HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, monofosfato de adenosina cíclico 1 μ M (cAMP), más [3H] -cAMP 10 nM durante 45 min a 30 °C. Las reacciones se terminaron por ebullición, se trataron con 1 mg/ml de veneno de serpiente y se separaron usando resina de intercambio iónico AG-1X8 (BioRad). Las reacciones consumieron menos del 15 % del sustrato disponible. Apremilast inhibió la PDE4 con una IC₅₀ de 73,5 nM.

Selectividad de PDE4: Apremilast inhibe selectivamente PDE4 sobre PDE1 (23 % de inhibición a 10 μ M), PDE2 (6 % de inhibición a 10 μ M), PDE3 (20 % de inhibición a 10 μ M), PDE5 (3 % de inhibición a 10 μ M), PDE6 (-6 % inhibición a 10 μ M) y PDE7 (IC₅₀ de 20.5 μ M). Los ensayos de enzimas PDE1, 2, 3 y 5 se prepararon según lo descrito por Hidaka y Asano. Biochem. Biophys. Acta., 1976, 429: 485; véase también Nichol森 y col., Trends Pharmacol. Sci., 1991, 12:19. El ensayo enzimático PDE6 se preparó según Baehr y col., J. Biol. Chem., 1979, 254: 11669 y Gillespie y col., Mol. Pharm., 1989, 36:773. El ensayo enzimático PDE7 se preparó según Bloom y Beavo. Proc. Natl Acad Sci. USA, 1996, 93: 14188-92.

6.2 Datos clínicos de pérdida de peso utilizando apremilast

Apremilast ha demostrado el beneficio de la pérdida de peso en los ensayos de Artritis Psoriásica (PSA) y Psoriasis (PSOR) de Fase 2 y Fase 3. A diferencia de la reducción de peso observada como efecto secundario en pacientes con EPOC tratados con otro inhibidor de la PDE4, se observó pérdida de peso en el tratamiento con apremilast para pacientes con un IMC promedio de 30 o más, que es la definición clínica de obesidad. La pérdida de peso se observó en la población de más de 4.000 pacientes tratados con apremilast en los programas de ensayos clínicos de artritis psoriásica y psoriasis de Fase 2 y Fase 3.

Grupo de datos de la fase 3 de la artritis psoriásica (PsA)

En el estudio de Fase 3 de artritis psoriásica, la disminución de peso fue informada por 2 (0,3 %) sujetos que recibieron placebo y 25 (1,3 %) sujetos que recibieron apremilast, incluidos 10 (1,0 %) sujetos en apremilast 20 mg (en adelante «APR 20») grupo BID y 15 (1,5 %) sujetos en el grupo BID de apremilast 30 mg (en adelante «APR 30»).

Grupo de datos de psoriasis (PSOR) de Fase 3

En el estudio de la Fase 3 de la psoriasis, la disminución de peso se informó en 1 (0,2 %) sujetos que recibieron placebo y 18 (1,5 %) sujetos que recibieron APR 30 mg BID.

Grupo de datos de apremilast

Se informaron resultados similares de pérdida de peso para el conjunto de datos de apremilast. Se informó una disminución de peso durante el periodo controlado con placebo (24 semanas) en 3 (0,2 %) sujetos que recibieron placebo y 26 (0,9 %) sujetos que recibieron apremilast, incluyendo 8 (0,8 %) sujeto en el grupo APR 20 BID, y 18 (1,1 %) sujetos en el grupo APR 30 BID.

En el periodo de exposición a apremilast, se informó una disminución de peso en 17 (1,2 %) sujetos en el grupo APR 20 BID y 36 (1,5 %) sujetos en el grupo APR 30 BID.

Análisis detallado del cambio de peso

65 Grupo de datos de la fase 3 de la artritis psoriásica (PsA)

Para los sujetos tratados inicialmente en la población de la Semana 0 en el grupo de datos de la Fase 3 de PsA, el grupo de placebo tuvo un cambio de peso promedio desde el inicio del estudio de 0,13 kg en comparación con un cambio de peso promedio desde el inicio del estudio de -1,05 kg en el APR 20 Grupo BID y -0,97 kg en el grupo APR 30 BID al final del periodo controlado por Placebo o la Semana 24. Al final del periodo de exposición de apremilast, los grupos APR 20 BID y APR 30 BID tuvieron un cambio de peso medio desde el inicio del estudio de -1,13 kg y -1,26 kg, respectivamente (Tabla 1).

Tabla 1: Grupo de datos de la fase 3 de la artritis psoriásica (PsA): Cambio en el peso desde la línea de base al final del periodo (sujetos tratados inicialmente en la semana 0)

Peso, kg				Cambio de base de referencia (kg)	
Grupo de tratamiento de puntos de tiempo	n ^a	Media basal ± DE	Fin del Periodo Media ± DE	Media ± DE	Mediana (mín., máx.)
Fin del Periodo (PBC) ^b					
Placebo	665	85,28 ± 20,400	85,41 ± 20,347	0,13 ± 2,510	0,00 (-14,6, 13,0)
APR 20 BID	669	85,51 ± 21,327	84,47 ± 20,734	-1,05 ± 3,366	-0,50 (-17,2, 11,5)
ABR 30 BID	663	84,87 ± 19,811	83,90 ± 19,670	-0,97 ± 3,016	-0,60 (-13,7, 11,4)
Fin del Periodo (APR) ^c					
APR 20 BID	669	85,51 ± 21,327	84,38 ± 20,636	-1,13 ± 4,491	-0,60 (-44,3, 14,0)
ABR 30 BID	663	84,87 ± 19,811	83,61 ± 19,766	-1,26 ± 4,120	-1,00 (-23,0, 17,1)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg dos veces al día; máx. = máximo; mín. = mínimo; PBC = controlado con placebo; PsA = Artritis Psoriásica

15 a Al final del periodo, n = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base.

b El último valor de referencia posterior al periodo controlado con placebo, incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis del producto en investigación, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

c El último valor de referencia posterior a la exposición de apremilast, incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

Nota: se excluyeron los datos recopilados más tarde que 28 días después de la última dosis del producto en investigación. Se excluyeron los datos en la fase de retirada aleatoria (semanas 32 a 52) de 28 días después de iniciar el placebo hasta que se reanudó el apremilast.

25

Para los sujetos de apremilast como población tratada, el cambio de peso medio desde el inicio para el grupo APR 20 BID fue de -1,25 kg en la semana 52 y de -1,70 kg en la semana 78. Para el grupo APR 30 BID, el cambio de peso medio desde el inicio fue de -1,68 kg en la semana 52 y de -2,14 kg en la semana 78 (Tabla 2).

Tabla 2: Grupo de datos de la fase 3 de la artritis psoriásica (PsA): Cambio en el peso desde la línea de base por punto temporal (Sujetos de Apremilast tratados)

Peso, kg				Cambio de base de referencia (kg)	
Grupo de tratamiento de puntos de tiempo	n ^a	Media basal ± DE	Punto de tiempo medio ± DE	Media ± DE	Mediana (mín., máx.)
Semana 52					
APR 20 BID	446	86,13 ± 20,979	84,89 ± 20,190	-1,25 ± 4,223	-1,00 (-26,0, 12,5)
APR 30 BID	467	85,84 ± 19,478	84,16 ± 19,253	-1,68 ± 4,049	-1,30 (-23,0, 11,8)
Semana 78					
APR 20 BID	165	88,33 ± 21,870	86,63 ± 19,721	-1,70 ± 6,192	-1,00 (-44,3, 14,0)
ABR 30 BID	173	85,67 ± 18,074	83,53 ± 18,202	-2,14 ± 4,605	-2,00 (-16,0, 17,1)
Fin de Periodo ^b					
APR 20 BID	943	85,81 ± 21,154	84,65 ± 20,541	-1,16 ± 4,255	-0,50 (-44,3, 14,0)
APR 30 BID	944	85,06 ± 20,091	84,09 ± 20,309	-0,96 ± 5,534	-0,95 (23,0, 81,3)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg dos veces al día; máx. = máximo; mín. = mínimo; PsA = artritis psoriásica.

35 a Al final del periodo, n = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base.

b El último valor de referencia posterior a la exposición de abril, incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis del producto en investigación, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

5 Nota: se excluyeron los datos recopilados más tarde que 28 días después de la última dosis del producto en investigación. Se excluyeron los datos en la fase de retirada aleatoria (semanas 32 a 52) de 28 días después de iniciar el placebo hasta que se reanudó el apremilast.

10 En la figura 1 se proporciona una presentación gráfica del cambio porcentual en peso con respecto al valor basal al final del periodo de tratamiento para los sujetos como población tratada en el Grupo de datos de la Fase 3 de PsA.

15 En la Tabla 3 se proporciona un resumen de un análisis categórico de la variación porcentual en peso con respecto al valor basal al final del periodo durante las Semanas 0 a 16 del Periodo de Duración del Tratamiento y el Periodo de Exposición a Apremilast como población tratada. La mayoría de los sujetos que recibieron apremilast mantuvieron su peso corporal dentro del 0 % y el 5 % del valor inicial, independientemente de la duración de la exposición. Sin embargo, durante las semanas 0 a 16, se observó un cambio de peso de $\geq -10\%$ a $< -5\%$ en un mayor porcentaje de sujetos que recibieron APR 20 BID (4,0 %) o APR 30 BID (4,1 %), en comparación con aquellos que recibieron placebo (2,0 %). La pérdida de peso observada de más del 10 % durante las Semanas 0 a 16 ocurrió en 1 (0,2 %) sujeto en el grupo placebo, 6 (0,7 %) sujetos en el grupo APR 20 BID y 7 (0,8 %) sujetos en el APR 30 Grupo BID.

20 Para el periodo de exposición a apremilast, se produjo una pérdida de peso superior al 10 % en 42 (4,5 %) sujetos en el grupo APR 20 BID y 36 (3,8 %) sujetos en el grupo APR 30 BID.

25 Tabla 3: Grupo de datos de la fase 3 de la artritis psoriásica (PsA): Resumen del porcentaje de cambio en peso con respecto a la línea de base al final del periodo (sujetos tratados)

Cambio de % en peso categoría	Placebo ^a		APR 20 BID		ABR 30 BID
	Semanas0-16 ^b	Semanas0-16 ^b	periodo de exposición a apremilast ^c	Semanas0-16 ^b	periodo de exposición a apremilast ^c
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General	m ^d = 665	m ^d = 868	m ^d = 943	m ^d = 857	m ^d = 944
< -20 %	0	0	1 (0,1)	0	0
$\geq -20\%$ a $< -10\%$	1 (0,2)	6 (0,7)	41 (4,3)	7 (0,8)	36 (3,8)
$\geq -10\%$ a $< -5\%$	13 (2,0)	35 (4,0)	98 (10,4)	35 (4,1)	120 (12,7)
$\geq -5\%$ a $< 0\%$	247 (37,1)	431 (49,7)	393 (41,7)	424 (49,5)	387 (41,0)
0 %	118 (17,7)	122 (14,1)	74 (7,8)	111 (13,0)	71 (7,5)
$> 0\%$ a $\leq 5\%$	268 (40,3)	260 (30,0)	280 (29,7)	266 (31,0)	272 (28,8)
$> 5\%$ a $\leq 10\%$	15 (2,3)	13 (1,5)	42 (4,5)	10 (1,2)	46 (4,9)
$> 10\%$ a $\leq 20\%$	3 (0,5)	1 (0,1)	14 (1,5)	1 (0,1)	8 (0,8)
$> 20\%$	0	0	0	3 (0,4)	4 (0,4)

APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg dos veces por día; PsA = psoriaticartritis.

30 a Datos de placebo basados en los sujetos tratados inicialmente en la población de la Semana 0, y se proporcionan para fines de comparación. Los sujetos que cambiaron de placebo a APR se cuentan en las columnas del grupo de tratamiento con placebo y APR.

35 b Para los sujetos como población tratada, los datos de las primeras 16 semanas de exposición se incluyen independientemente de cuándo comenzó la exposición a apremilast, es decir, para los sujetos tratados con apremilast en la Semana 0, se incluyen los datos del estudio Semanas 0-16 mientras que para los sujetos que están Tratada por primera vez con apremilast en la semana 16, se incluyen los datos del estudio semanas 16-32. El valor de final del periodo es el último valor de la línea base posterior (solo durante el periodo controlado con placebo para los sujetos tratados con placebo), incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis del producto en investigación, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

40 c Para los sujetos como población tratada, todos los datos, mientras que los sujetos fueron expuestos a apremilast, independientemente de cuándo se inició la exposición de apremilast se incluyen. El valor de final del periodo es el último valor de referencia posterior (mientras los sujetos recibían apremilast), incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional. Se excluyen los datos en la fase de retiro del tratamiento aleatorizado (semanas 32 a 52) de 28 días después de iniciar el placebo hasta que se reanude el tratamiento con apremilast.

45 D m = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base posterior; los porcentajes se basan en m.

Grupo de datos de psoriasis (PSOR) de Fase 3

Para los sujetos tratados inicialmente en la población de la semana 0 en el grupo de datos de la fase 3 del PSOR, el grupo de placebo tuvo un cambio de peso medio desde el inicio del estudio de -0,02 kg, en comparación con un cambio de peso promedio desde el inicio del estudio de -1,45 kg en el APR 30 BID al final del periodo controlado por placebo. Al final de la exposición de abril, el grupo APR 30 BID tuvo un cambio de peso medio desde el valor inicial de -1,67 kg (Tabla 4).

10 **Tabla 4 Grupo de datos de la fase 3 de PSOR: Cambio en el peso desde la línea de base hasta el final del periodo (sujetos tratados inicialmente en la semana 0)**

Peso, kg			Cambio de base de referencia (kg)		
Grupo de tratamiento de puntos de tiempo	n ^a	Media basal ± DE	Fin del Periodo Media ± DE	Media ± DE	Median (Mín., Máx.)
Fin del Periodo (PBC) ^b					
Placebo	382	92,12 ± 21,936	92,09 ± 22,133	-0,02 ± 3,017	0,00 (-10,6, 13,2)
ABR 30 BID	784	92,79 ± 22,057	91,35 ± 21,673	-1,45 ± 3,891	-1,00 (-34,9,28,0)
Fin del Periodo (APR) ^c					
ABR 30 BID	789	92,72 ± 22,027	91,05 ± 21,694	-1,67 ± 5,437	-1,00 (-39,4, 22,3)

APR 30 BID = apremilast 30 mg dos veces al día; máx. = máximo; mín.= mínimo; PBC = controlado con placebo; PSOR = psoriasis; DE = desviación estándar.

15 a Al final del periodo, n = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base.

b El último valor de referencia posterior al periodo controlado con placebo, incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis del producto en investigación, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

20 c El último valor de referencia posterior a la exposición de apremilast, incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast, pero excluyendo la visita de seguimiento de observación.

Nota: se excluyeron los datos recopilados más tarde que 28 días después de la última dosis del producto en investigación. Se excluyeron los datos en la fase de retirada aleatoria (semanas 32 a 52) de 28 días después de iniciar el placebo hasta que se reanudó el apremilast.

Para los sujetos de apremilast como población tratada, el cambio de peso medio desde el inicio para el grupo APR 30 BID fue de -1,99 kg en la semana 52 y -2,72 kg en la semana 78 (Tabla 5). En la figura 2 se presenta una presentación gráfica del cambio porcentual en peso desde el inicio al final del periodo de tratamiento para los sujetos como población tratada en el conjunto de datos de la fase 3 de PSOR.

Tabla 5: Grupo de datos de la fase 3 de PSOR: Cambio en el peso desde la línea de base por punto temporal (Sujetos de Apremilast tratados)

Peso, kg			Cambio de base de referencia (kg)		
Grupo de tratamiento de puntos de tiempo	n ^a	Media basal ± DE	Punto de tiempo medio ± DE	Media ± DE	Mediana (mín., máx.)
Semana 52					
ABR 30 BID	657	92,97 ± 22,67:	(continuación) 291	-1,99 ± 5,640	-1,40 (-39,0, 15,6)
Semana 78					
ABR 30 BID	270	92,44 ± 22,848	89,72 ± 22,231	-2,72 ± 5,792	-2,30 (-28,0, 14,9)
Fin de Periodo ^b					
ABR 30 BID	1133	92,48 ± 21,976	90,72 ± 21,669	-1,76 ± 5,344	-1,10 (-39,4, 22,3)

APR 30 BID = apremilast 30 mg dos veces al día; máx. = máximo; mín.= mínimo; PSOR = psoriasis; SD = desviación estándar.

35 a En un punto de tiempo posterior a la línea base, n = número de sujetos con un valor de línea base y un valor posterior a la línea de base en el punto temporal. Al final del periodo, n = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base.

40 b El último valor de referencia posterior a la exposición de apremilast, incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

Nota: se excluyeron los datos recopilados más tarde que 28 días después de la última dosis del producto en investigación. Se excluyeron los datos en la fase de retirada aleatoria (semanas 32 a 52) de 28 días después de iniciar el placebo hasta que se reanudó el apremilast.

En la Tabla 6 se presenta un resumen de la categoría de cambio de porcentaje de peso desde el inicio hasta el final del periodo según el peso de referencia para el conjunto de datos de la Fase 3 de PSOR durante las Semanas 0-16, durante las Semanas 0-52 y durante el Periodo de exposición de apremilast. Para los sujetos tratados inicialmente en la Semana 0 y para los sujetos Apremilast como poblaciones tratadas, la mayoría de los sujetos que recibieron APR 30 BID mantuvieron su peso corporal dentro del 0 % y el 5 % del valor inicial, independientemente de la duración de la exposición. Sin embargo, durante las Semanas 0-16, se observó un cambio de peso de $\geq -10\%$ a $< -5\%$ en un porcentaje mayor de sujetos que recibieron APR 30 BID (11,7 %) en comparación con los sujetos con placebo (4,7 %). La pérdida de peso observada de más del 10 % durante las semanas 0 a 16 se produjo en 3 (0,8 %) sujetos con placebo y 22 (2,0 %) con APR 30 sujetos con BID tratados. Para el periodo de exposición a Apremilast, se observó una pérdida de peso mayor al 10 % en 65 (5,7 %) APR 30 sujetos BID tratados.

Tabla 6: Grupo de datos de la fase 3 de PSOR: Resumen de la categoría de cambio de porcentaje de peso con respecto a la línea de base al final del periodo (sujetos tratados)

Cambio de % en peso categoría	Placebo ^a	ABR 30 BID	
	Semanas0-16 ^b	Semanas0-16 ^b	periodo de exposición a apremilast ^c
	n (%)	n (%)	n (%)
General	m ^d = 382	m ^d = 1127	m ^d = 1133
< -20 %	0	2 (0,2)	9 (0,8)
$\geq -20\%$ a $< -10\%$	3 (0,8)	20 (1,8)	56 (4,9)
$\geq -10\%$ a $< -5\%$	18 (4,7)	132 (11,7)	162 (14,3)
$\geq -5\%$ a $< 0\%$	155 (40,6)	557 (49,4)	470 (41,5)
0 %	33 (8,6)	108 (9,6)	72 (6,4)
$> 0\%$ a $\leq 5\%$	150 (39,3)	277 (24,6)	283 (25,0)
$> 5\%$ a $\leq 10\%$	19 (5,0)	24 (2,1)	61 (5,4)
$> 10\%$ a $\leq 20\%$	4 (1,0)	6 (0,5)	19 (1,7)
$> 20\%$	0	1 (0,1)	1 (0,1)

APR 30 BID = apremilast 30 mg dos veces por día; PSOR = psoriasis.

a Datos de placebo basados en los sujetos tratados inicialmente en la población de la Semana 0, y se proporcionan para fines de comparación. Los sujetos que cambiaron de placebo a APR se cuentan en las columnas del grupo de tratamiento con placebo y APR.

b Para los sujetos como población tratada, los datos de las primeras 16 semanas de exposición se incluyen independientemente de cuándo comenzó la exposición a apremilast, es decir, para los sujetos tratados con apremilast en la Semana 0, se incluyen los datos del estudio Semanas 0-16 mientras que para los sujetos que están Tratada por primera vez con apremilast en la semana 16, se incluyen los datos del estudio semanas 16-32. El valor de final del periodo es el último valor de la línea base posterior (solo durante el periodo controlado con placebo para los sujetos tratados con placebo), incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

c Para los sujetos tratados inicialmente en la Semana 0, se incluyen todos los datos mientras que los sujetos están expuestos a apremilast. Para los sujetos de apremilast como columna tratada, se incluyeron todos los datos mientras que los sujetos estuvieron expuestos a apremilast independientemente de cuándo comenzó la exposición de apremilast. El valor de final del periodo es el último valor de referencia posterior (mientras los sujetos recibían apremilast), incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast, pero excluyendo la visita de seguimiento observacional. Se excluyen los datos en la fase de retiro del tratamiento aleatorizado (semanas 32 a 52) de 28 días después de iniciar el placebo hasta que se reanude el tratamiento con apremilast.

D m = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base posterior; los porcentajes se basan en m.

Grupo de datos de apremilast

En el grupo de datos de Apremilast para los sujetos tratados inicialmente en la población de la Semana 0, el grupo de placebo tuvo un cambio de peso promedio desde el inicio de +0,11 kg en comparación con un cambio de peso promedio desde el inicio de -1,01 kg en el APR 20 BID grupo y -1,21 kg en el grupo APR 30 BID al final del periodo controlado por placebo.

Al final del periodo de Exposición a Apremilast, los grupos APR 20 BID y APR 30 BID tuvieron un cambio de peso medio desde el inicio de -1,09 y -1,41 kg, respectivamente.

Los resúmenes de un análisis categórico del porcentaje de cambio de peso desde la línea de base al final del periodo durante el periodo controlado con placebo y durante el periodo de exposición de Apremilast en el Conjunto de datos de Apremilast se proporcionan en la Tabla 7 y la Tabla 8, respectivamente. Para ambos periodos de tratamiento, la mayoría de los sujetos que recibieron apremilast mantuvieron su peso corporal dentro del 0 % y el 5 % del valor inicial.

- 5 Sin embargo, durante el periodo controlado con placebo, se observó un cambio de peso de $\geq -10\%$ a $< -5\%$ en un mayor porcentaje de sujetos que recibieron APR 20 BID (9,3 %) o APR 30 BID (11,3 %), en comparación con aquellos que recibieron placebo (2,8 %). La pérdida de peso observada de más del 10 % durante el periodo controlado con placebo se produjo en 8 (0,6 %) sujetos en el grupo placebo, 17 (1,9 %) sujetos en el grupo APR 20 BID y 23 (1,5 %) sujetos en el APR Grupo 30 BID. Para el periodo de exposición a apremilast, se observó una pérdida de peso mayor al 10 % en el 4,0 % de sujetos del grupo APR 20 BID y en el 4,9 % de sujetos del grupo APR 30 BID.

Tabla 7: Grupo de datos de Apremilast: Resumen del porcentaje de cambio de peso desde la línea de base al final del periodo durante el periodo controlado con placebo (sujetos tratados inicialmente en la semana 0)

Cambio de % en peso categoría	Placebo	APR 20 BID	ABR 30 BID	APR Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
General	m ^a = 1274	m ^a = 900	m ^a = 1541	m ^a = 2591
< -20 %	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)
$\geq -20\%$ a $< -10\%$	7 (0,5)	16 (1,8)	22 (1,4)	38 (1,5)
$\geq -10\%$ a $< -5\%$	36 (2,8)	84 (9,3)	174 (11,3)	263 (10,2)
$\geq -5\%$ a $< 0\%$	478 (37,5)	393 (43,7)	729 (47,3)	1187 (45,8)
0 %	156 (12,2)	101 (11,2)	159 (10,3)	280 (10,8)
$> 0\%$ a $\leq 5\%$	535 (42,0)	277 (30,8)	410 (26,6)	741 (28,6)
$> 5\%$ a $\leq 10\%$	52 (4,1)	262 (2,9)	37 (2,4)	66 (2,5)
$> 10\%$ a $\leq 20\%$	9 (0,7)	2 (0,2)	8 (0,5)	12 (0,5)
$> 20\%$	0	0	1 (0,1)	1 (0,1)

- 15 APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg dos veces por día.

A m = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base posterior; los porcentajes se basan en m.

- 20 Nota: El periodo controlado con placebo incluye datos durante el periodo controlado con placebo de cada estudio. En los estudios PSA-002, PSA-003 y PSA-004, solo se incluyen datos hasta la semana 16 para los sujetos tratados con placebo que escaparon temprano, mientras que los datos tratados hasta la semana 24 de los sujetos tratados con apremilast se incluyen en estos estudios.

- 25 El valor de final del periodo es el último valor de la línea base posterior (solo durante el periodo controlado con placebo para los sujetos tratados con placebo), incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis del producto en investigación pero excluyendo la visita de seguimiento observacional.

Tabla 8: Grupo de datos de Apremilast: Suma del cambio de porcentaje en peso de la línea de base al final del periodo durante el periodo de exposición a apremilast (sujetos de apremilast tratados)

30

Cambio de % en peso categoría	APR 20 BID	ABR 30 BID	APR Total
	n (%)	n (%)	n (%)
General	m ^a = 1373	m ^a = 2268	m ^a = 3606
< -20 %	2 (0,1)	11 (0,5)	14 (0,4)
$\geq -20\%$ a $< -10\%$	53 (3,9)	101 (4,5)	157 (4,0)
$\geq -10\%$ a $< -5\%$	144 (10,5)	311 (13,7)	466 (11,9)
$\geq -5\%$ a $< 0\%$	565 (41,2)	923 (40,7)	1602 (41,0)
0 %	125 (9,1)	162 (7,1)	325 (8,3)
$> 0\%$ a $\leq 5\%$	410 (29,9)	610 (26,9)	1109 (28,4)
$> 5\%$ a $\leq 10\%$	56 (4,1)	116 (5,1)	179 (4,6)
$> 10\%$ a $\leq 20\%$	18 (1,3)	29 (1,3)	48 (1,2)
$> 20\%$	0	5 (0,2)	6 (0,2)

- APR 20/30 BID = apremilast 20/30 mg dos veces por día.

- 35 am = número de sujetos con un valor de línea de base y al menos 1 valor de línea de base posterior; los porcentajes se basan en m.

- Nota: La exposición a apremilast incluye todos los datos, mientras que los sujetos estuvieron expuestos a apremilast, independientemente de cuándo comenzó la exposición a apremilast. En los estudios PSOR-008 y PSOR-009, se excluyeron los datos recopilados en la fase de retirada aleatoria (semanas 32 a 52) 28 días después de iniciar el placebo y antes de reanudar el apremilast. La duración del tratamiento con placebo en la fase de retirada se excluye

40

de la exposición a apremilast.

El valor de final del periodo es el último valor de referencia posterior (mientras los sujetos recibían apremilast), incluidos los datos hasta 28 días después de la última dosis de apremilast pero excluyendo la visita de seguimiento
5 observacional.

Los datos anteriores indican que el tratamiento con apremilast proporciona un beneficio de pérdida de peso a pacientes con un IMC promedio de 30 o más, que es la definición clínica de obesidad.

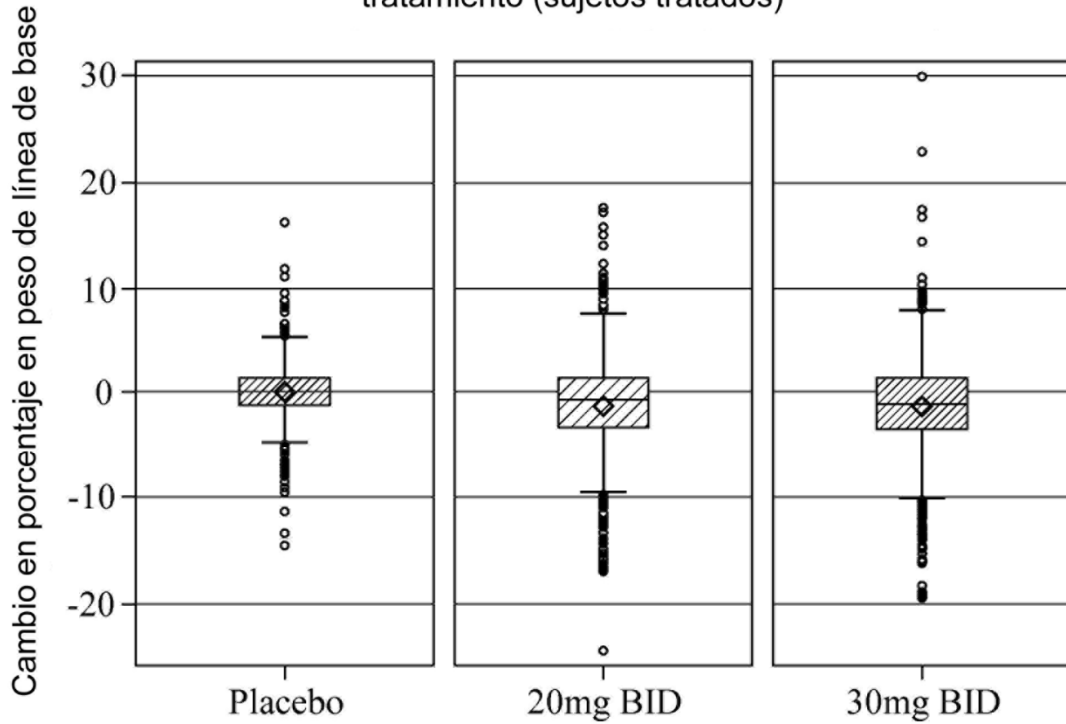
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en un procedimiento para tratar o controlar la obesidad o el sobrepeso, que comprende administrar por vía oral a un paciente que tiene obesidad una cantidad eficaz del compuesto, donde el compuesto es (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura o uno de sus polimorfos, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende la administración de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura una o dos veces por día.
3. El compuesto para uso según la reivindicación 2, donde el procedimiento comprende la administración de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg dos veces al día.
4. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 90 % en peso o más de aproximadamente el 95 % en peso o más de aproximadamente el 96 % en peso o más de aproximadamente el 97 % en peso o más de aproximadamente el 98 % o más de aproximadamente el 99 % en peso del isómero (+) con base en el peso total del compuesto.
5. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende la administración de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura una o dos veces por día.
6. El compuesto para uso según la reivindicación 5, donde el comprimido comprende una dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura.
7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, donde el comprimido comprende una dosis de 10 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfodiletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura; o donde el comprimido comprende una dosis de 20 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfodiletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura; o donde el comprimido comprende una dosis de 30 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfodiletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura; o donde la tableta comprende una dosis de 40 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfodiletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura.
8. El compuesto para uso según la reivindicación 6, donde el comprimido comprende además lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
9. El compuesto para uso según la reivindicación 8, donde el comprimido comprende además óxido de hierro rojo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo, u óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro.
10. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende además administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más segundos agentes activos.
11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, donde el uno o más segundos agentes activos son medicamentos para tratar la obesidad o el sobrepeso, donde opcionalmente el segundo agente activo es orlistat, lorcaserina, topiramato, fentermina, dietilpropión, fendimetrazina, benzfetamina o una combinación de los mismos.
12. El compuesto para el uso según la reivindicación 1, que además comprende medidas de reducción de peso del cambio de hábito dietético, programa de ejercicios, programa de apoyo psicológico o una combinación de los mismos.
13. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde la obesidad es recidivante o refractaria a un tratamiento previo.
14. El compuesto para el uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende además administrar (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, sustancialmente libre de cualquier forma de sal o solvato de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende además administrar una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindindin-1,3-diona estereoméricamente pura.

Figura 1

Grupo de datos de PsA de fase 3: cambio en porcentaje en peso de línea de base al final del periodo de tratamiento por grupo de tratamiento (sujetos tratados)



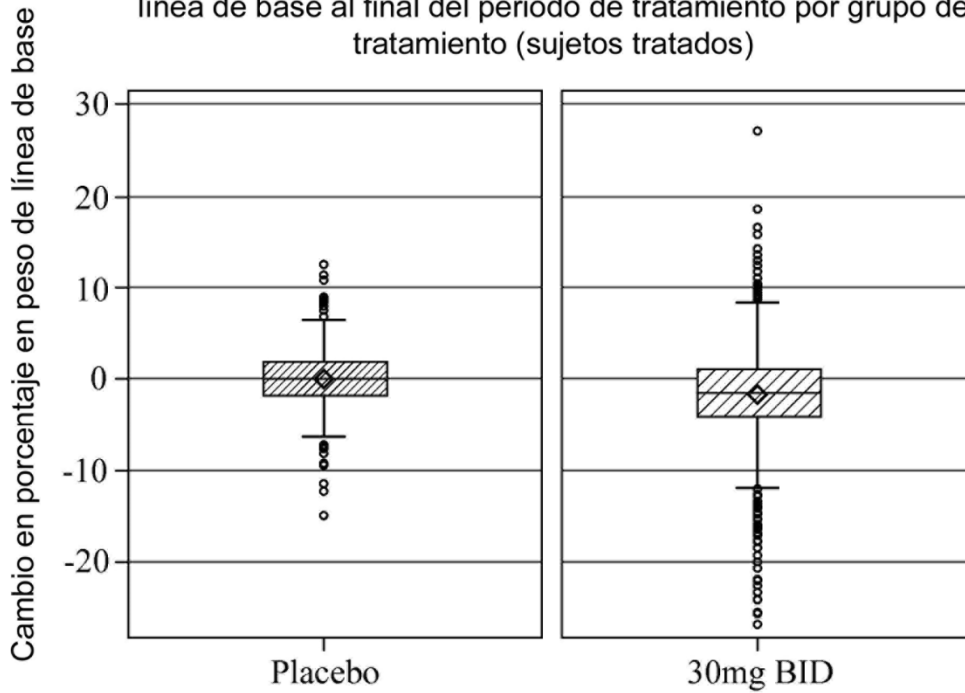
El cambio en porcentaje en peso de línea de base al final del periodo controlado con placebo se resume para sujetos de placebo; los cambios en porcentaje en peso de línea de base de apremilast al final del periodo de exposición a apremilast se resumen para sujetos en grupos de 20 y 30 mg BID. Dos sujetos en el grupo de 30 mg BID con más del 100% de aumento de peso se detectan en el gráfico.

20 mg/30 mg BID = apremilast 20/30 mg dos veces por día; PsA = artritis psoriásica

Nota: los valores atípicos no aparecen en las tablas de resumen. Dos observaciones de más del 100% se excluyeron del gráfico.

Figura 2

Grupo de datos de PSOR de fase 3: cambio en porcentaje en peso de línea de base al final del periodo de tratamiento por grupo de tratamiento (sujetos tratados)



El cambio en porcentaje en peso de línea de base al final del periodo controlado con placebo se resume para sujetos de placebo; los cambios en porcentaje en peso de línea de base de apremilast al final del periodo de exposición a apremilast se resumen para sujetos en el grupo de 30 mg BID.

30 mg BID = apremilast 30 mg dos veces por día; PSOR = psoriasis

Nota: los valores atípicos no aparecen en las tablas de resumen.