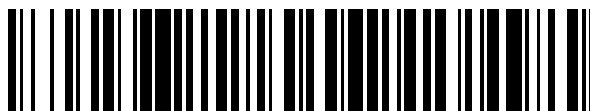


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 433**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2015 PCT/US2015/036898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15200177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2015 E 15739070 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3157520**

54 Título: **Apremilast para el tratamiento de una enfermedad hepática o una anomalía de la función hepática**

30 Prioridad:

23.06.2014 US 201462016013 P

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

20.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOUGH, DOUGLAS y
STEVENS, RANDALL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 433 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

Apremilast para el tratamiento de una enfermedad hepática o una anomalía de la función hepática

1. CAMPO

5 En la presente memoria se proporciona apremilast para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y/o controlar una enfermedad hepática en solitario o en combinación con otras terapias o regímenes de tratamiento. En la presente memoria también se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden cantidades específicas de apremilast adecuadas para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y/o control de una enfermedad hepática.

2. ANTECEDENTES

10 La enfermedad del hígado graso (EHG), ya sea EHG alcohólica (EHGA) o EHG no alcohólica (EHGNA), comprende un espectro morfológico de esteatosis hepática (hígado graso) y esteatohepatitis. El alcohol es una causa bien conocida de enfermedad del hígado graso en adultos, y puede manifestarse histológicamente como esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis. En los últimos años se ha hecho evidente que otra entidad, la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), puede emular todo el espectro de cambios hepáticos asociados normalmente con el consumo
15 abusivo de alcohol. La EHGNA se asocia con resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemias, colectivamente conocido como síndrome metabólico. Los cambios morfológicos de la enfermedad del hígado graso alcohólica y no alcohólica son indistinguibles (Kumar, Abbas, Aster, Robbins Basic Pathology, 9ª edición; Elsevier; 2013).

20 La EHGNA es una afección definida por la acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos (esteatosis) en el hígado (histológicamente > 5% de los hepatocitos). Un subgrupo de pacientes con EHGNA presenta daño e inflamación de las células hepáticas además de exceso de grasa (esteatohepatitis). La última dolencia, designada como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), es prácticamente indistinguible histológicamente de la esteatohepatitis alcohólica (EHA). Mientras la esteatosis simple observada en EHGNA no se correlaciona con una mayor morbilidad o mortalidad a corto plazo, la progresión de esta afección a la EHNA aumenta drásticamente los riesgos de cirrosis,
25 insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). La cirrosis debida a EHNA es un motivo cada vez más frecuente para el trasplante de hígado (Global Guidelines - Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, World Gastroenterology Organisation, junio de 2012)

30 La EHNA se considera ampliamente como la expresión hepática del síndrome metabólico. Actualmente existe una epidemia mundial de diabetes y obesidad. Al menos 1.460 millones de adultos tenían sobrepeso u obesidad y 170 millones de los niños del mundo tenían sobrepeso u obesidad en 2008. Las cifras continúan en aumento, lo que indica que la EHNA se convertirá en un problema hepático cada vez más común tanto en países ricos como pobres, aumentando la carga global de enfermedad hepática e influyendo en los costes de salud pública y atención médica a escala global.

35 En las últimas dos décadas, se ha hecho cada vez más evidente que la EHGNA y la EHNA son actualmente la principal causa de enfermedad hepática en los países occidentales. La prevalencia de EHGNA se ha duplicado durante los últimos 20 años, mientras que la prevalencia de otras enfermedades hepáticas crónicas se ha mantenido estable o incluso ha disminuido. Datos más recientes confirman que la EHGNA y la EHNA desempeñan un papel igualmente importante en Oriente Medio, el Lejano Oriente, África, el Caribe y América Latina.

40 Los inhibidores de PDE4 se han evaluado en EHGNA con resultados mixtos. La pentoxifilina parece mejorar las anomalías de las Pruebas de Función Hepática al disminuir los niveles de alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa (ALT y AST, respectivamente) en modelos animales y estudios en humanos sin afectar a las citocinas como TNF- α (Chae MK y col. Exp Diabetes Res 2012; 762565). Sin embargo, en un ensayo clínico en fase 1 de ASP9831 de Astellas, después de 12 semanas de tratamiento, dosis diarias de 50 mg y de 100 mg no mostraron una diferencia significativa en el cambio porcentual con respecto al valor basal para AST o ALT (Ratziu V, y col. Clin Gastroenterol Hepatol. 12 de febrero de 2014 pii: S1542-3565). Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad clara y
45 no satisfecha de desarrollar terapias para un tratamiento más eficaz de la enfermedad hepática y las anomalías de la función hepática.

50 Otras enfermedades hepáticas que presentan anomalías de la función hepática incluyen trastornos hepáticos hereditarios (por ejemplo, porfiria, enfermedad de Wilson y hemocromatosis); hepatitis aguda (infección vírica o bacteriana, exposición a toxinas y hepatitis inducida por fármacos); enfermedad hepática autoinmunitaria (por ejemplo, cirrosis biliar primaria y hepatitis lúpica); y enfermedad de las vías biliares (*por ejemplo*, colangitis esclerosante). Estas enfermedades y el prurito asociados con enfermedad hepática pueden beneficiarse del tratamiento con un inhibidor selectivo de PDE4.

55 Los documentos WO 2009/120167 y US 2008/234359 describen el uso de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona enantioméricamente pura para el tratamiento de hepatitis o hepatoma. El documento WO 2011/063102 describe comprimidos que comprenden (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona enantioméricamente pura para el tratamiento de la sarcoidosis

hepática y sus formas resistentes también como terapias combinadas con agentes que pueden usarse para tratar una enfermedad hepática.

3. RESUMEN

5 En la presente memoria se proporciona apremilast para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y/o controlar una enfermedad hepática en humanos que lo necesitan, donde la enfermedad hepática es enfermedad del hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica o esteatosis hepática. Además, en la presente memoria se proporciona apremilast para su uso en procedimientos para tratar el prurito asociado con trastornos hepáticos e ictericia. En la presente memoria se proporciona una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto que es apremilast, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable (*por ejemplo*, hidrato) del mismo para su uso en procedimientos tal como se describe anteriormente, donde los procedimientos comprenden la administración del compuesto a un paciente que necesita dicho tratamiento, prevención o control.

15 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria una cantidad efectiva de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir y/o controlar una enfermedad hepática, que comprende la administración por vía oral a un paciente que tenga una enfermedad hepática de una cantidad efectiva de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se administra dos veces al día.

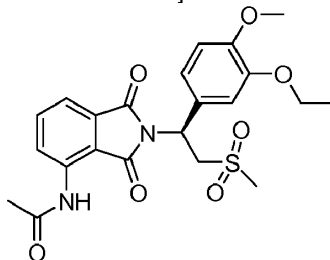
20 En algunas realizaciones, al paciente se le administran aproximadamente 10 mg dos veces al día (BID) de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas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

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

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 Definiciones

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término "apremilast" se refiere a (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona, también conocida como N-[2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]-2,3-dihidro-1,3-dioxo-1H-isindol-4-ilo]acetamida. El apremilast tiene la siguiente estructura:



35 Sin estar limitado por la teoría o el mecanismo de acción, el apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), y actúa a escala intracelular para modular una red de mediadores pro- y antiinflamatorios. La fosfodiesterasa 4 es una fosfodiesterasa (PDE) específica para el monofosfato de adenosina (AMPc) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 eleva los niveles de AMPc intracelular lo que, a su vez, regula la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-23 y otras citocinas inflamatorias. La elevación de AMPc también aumenta las citocinas antiinflamatorias como la IL-10.

40 Estos mediadores pro- y antiinflamatorios se han relacionado con la psoriasis y la artritis psoriásica. Véase, *por ejemplo*, Schafer y col., "Apremilast, a AMPc phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis", Br. J. Pharmacol., 2010, 159 (4):842-55.

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

Tal como se usa en la presente memoria 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 inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Las sales de adición de bases

5 farmacéuticamente aceptables adecuadas proporcionadas en la presente memoria incluyen sales metálicas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, múcido, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y ácido 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.

10 Tal como se usa en la presente memoria y, a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente memoria o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

15 Tal como se usa en la presente memoria 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 la presente memoria. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

20 Tal como se usa en la presente memoria y, a menos que se indique lo contrario, el término "polimorfo" significa formas cristalinas sólidas de un compuesto proporcionado en la presente memoria o un complejo del mismo. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden mostrar distintas propiedades físicas, químicas, farmacológicas y/o espectroscópicas.

Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, el término "enantiómero" o "estereoisómero" comprende todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente memoria.

25 Tal como se usa en la presente memoria, 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 contraenantiómero. Por ejemplo, un compuesto es estereomérica o enantioméricamente puro cuando el compuesto contiene igual o más que el 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de un estereoisómero y el 20%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% o menos del contraestereoisómero. "Sustancialmente libre de su enantiómero (R)" está incluido por la expresión estereoméricamente puro o enantioméricamente puro.

30 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "efecto adverso" incluye, pero no se limita a, toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, aumentos en los tiempos de sangrado debidos *por ejemplo*, a 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 úlceras gástricas e intestinales. La expresión "toxicidades renales" incluye, pero no se limita a, afecciones tales como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente a un ser humano. En algunas realizaciones, el paciente es una mujer. En realizaciones adicionales, el paciente es un hombre. En realizaciones adicionales, el paciente es un niño o un adolescente.

40 Tal como se usa en la presente memoria, 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 o trastorno especificado que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad o trastorno, o retrasa o ralentiza la progresión de los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

45 Tal como se usa en la presente memoria, 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 o trastorno especificado, que inhibe o reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

50 Tal como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique lo contrario, los términos "controlar", "controlando" y "control" comprenden la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o la prolongación del tiempo en que un paciente que ha sufrido la enfermedad o el trastorno permanece en remisión. Los términos comprenden la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o el cambio de la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

4.2 Apremilast para su uso en procedimientos de tratamiento

55 En la presente memoria se proporciona apremilast para su uso en procedimientos de tratamiento, control y/o prevención de una enfermedad hepática, que comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, control o prevención una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-

metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 En algunas realizaciones, la invención también comprende la inhibición o la prevención de los síntomas de una enfermedad hepática, así como el tratamiento de la enfermedad misma, antes del inicio de los síntomas mediante la administración de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En una realización proporcionada en la presente memoria, se usa apremilast en un procedimiento de tratamiento o control de una enfermedad hepática, que comprende la administración por vía oral a un paciente que tiene una enfermedad hepática de una cantidad efectiva de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En una realización proporcionada en la presente memoria, se usa apremilast en un procedimiento de tratamiento o control del prurito asociado con una enfermedad hepática, que comprende la administración por vía oral a un paciente que tiene una enfermedad hepática de una cantidad efectiva de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura una vez al día. En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura dos veces al día. En algunas realizaciones, se administra (+)-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 una vez al día. En ciertas realizaciones, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura puede usarse solo en dosis de 10, 20 mg, 30 mg o 40 mg una vez al día, o en combinación con otras medidas de tratamiento. En algunas realizaciones, se administra (+)-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. En ciertas realizaciones, se puede usar (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en solitario en dosis de 10, 20 mg, 30 mg o 40 mg dos veces al día (BID), o en combinación con otras medidas de tratamiento.

30 En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 100 mg una vez al día. En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 90 mg una vez al día. En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 80 mg una vez al día. En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 70 mg una vez al día. En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 60 mg una vez al día. En una realización, se administra (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura en una cantidad de aproximadamente 50 mg una vez al día.

40 En una realización, al paciente se le administran aproximadamente 10 mg BID de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. 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.

45 En una realización, al paciente se le administran aproximadamente 10 mg QD de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 20 mg QD. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 30 mg QD. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 40 mg QD. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 50 mg QD. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 60 mg QD. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 70 mg QD. En otras realizaciones, la dosis es de aproximadamente 80 mg QD.

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

55 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma se administra por vía oral 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-acetilaminoisindolin-1,3-diona

estereoméricamente pura.

- 5 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra por vía oral a un paciente que tiene una enfermedad hepática 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.
- 10 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra por vía oral a un paciente que tiene una enfermedad hepática en una dosis inicial de aproximadamente 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg una vez 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.
- 15 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 90% en peso del estereoisómero (+) basándose en el porcentaje en peso total del compuesto.
- 20 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 95% en peso del estereoisómero (+) basándose en el porcentaje en peso total del compuesto.
- 25 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 96% en peso del estereoisómero (+) basándose en el porcentaje en peso total del compuesto.
- 30 En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura comprende más de aproximadamente el 97% en peso del estereoisómero (+) basándose en el porcentaje en peso total del compuesto.
- 35 En una realización, 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 estereoisómero (+) basándose en el porcentaje en peso total del compuesto.
- 40 En una realización, 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 estereoisómero (+) basándose en el porcentaje en peso total del compuesto.
- 45 En una realización, 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.
- 50 En una realización, 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 una realización, 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.
- En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra una vez al día.
- En una realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra dos veces al día.
- 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. En una realización, el comprimido comprende una dosis de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg u 80 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente pura.
- En una realización, el comprimido comprende, además, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, polialcohol vinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco. En una realización, el comprimido comprende además rojo de óxido de hierro. En una realización, el comprimido comprende además amarillo de óxido de hierro. En una realización, el comprimido comprende además negro de óxido de hierro.

- 5 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 10 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona estereoméricamente, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, polialcohol vinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y rojo de óxido de hierro.
- 10 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 monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, polialcohol vinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, rojo de óxido de hierro y amarillo de óxido de hierro.
- 15 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 monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, polialcohol vinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro y negro de óxido de hierro.
- En una realización proporcionada en la presente memoria, la invención comprende además la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más segundos agentes activos. En una realización, uno o más segundos agentes activos son medicamentos para tratar una enfermedad hepática.
- En una realización, la enfermedad del hígado es enfermedad del hígado graso.
- 20 En una realización, la enfermedad hepática es esteatosis hepática.
- En una realización, la enfermedad del hígado es esteatohepatitis no alcohólica.
- En una realización, la enfermedad hepática es esteatohepatitis alcohólica.
- En una realización, la enfermedad hepática es recidivante o refractaria a un tratamiento previo.
- En una realización, la enfermedad del hígado graso es enfermedad del hígado graso no alcohólica.
- 25 En una realización, la enfermedad del hígado graso es la enfermedad del hígado graso alcohólica.
- En una realización, la enfermedad del hígado es enfermedad del hígado graso no alcohólica pediátrica.
- 30 Tal como se describe en la presente memoria, una anomalía de la función hepática puede comprender un nivel elevado de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa en el paciente. También se describen en la presente memoria enfermedades tales como hepatitis vírica, hepatitis bacteriana, hepatitis aguda, cirrosis biliar primaria, hepatitis lúpica, enfermedad de Wilson, hepatitis inducida por fármacos, hepatitis por exposición a toxinas, hemocromatosis, porfiria aguda, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante ictericia colestásica aguda o asociada con prurito.
- 35 Un intervalo normal de aspartato aminotransferasa puede ser de 10 a 35 UI/L. Un nivel elevado o alto de aspartato aminotransferasa puede ser superior a 35 UI/L. Un nivel bajo de aspartato aminotransferasa puede ser inferior a 10 UI/L.
- Un intervalo normal de alanina aminotransferasa puede ser de 10 a 40 UI/L. Un nivel elevado o alto de alanina aminotransferasa puede ser superior a 40 UI/L. Un nivel bajo de alanina aminotransferasa puede ser inferior a 10 UI/L.
- 40 En una realización proporcionada en la presente memoria, la invención comprende la administración de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-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 una realización proporcionada en la presente memoria, la invención comprende la administración de una sal farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona estereoméricamente pura.
- 45 En una realización proporcionada en la presente memoria, la invención comprende la administración de un solvato farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona estereoméricamente pura.
- En una realización proporcionada en la presente memoria, la invención reduce el nivel de alanina aminotransferasa en el paciente.

En una realización proporcionada en la presente memoria, la invención reduce el nivel de aspartato aminotransferasa en el paciente.

5 En una realización, la invención comprende además la administración de una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de uno o más segundos agentes activos, que incluyen, pero no se limitan a, un analgésico, un agente antiinflamatorio, un inhibidor de la COX-2, un opioide, un corticoesteroide, un agente biológico y un inmunosupresor. En una realización, el segundo agente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (*es decir*, AINE como celecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, naproxeno y piroxicam). En una realización, el segundo agente activo es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (*es decir*, DMARD, tal como metotrexato, leflunomida, sulfasalacina e hidroxiclorocina).

10 En una realización, el paciente ha recibido tratamiento previo para una enfermedad hepática. En algunas realizaciones, el paciente está en recidiva o es refractario al tratamiento previo.

4.2.1 Terapia combinada

15 Comprendida en esta realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo ") para tratar, controlar y/o prevenir una enfermedad hepática.

Comprendida en esta realización, la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en combinación con un tratamiento adicional para el tratamiento, control y/o prevención de una enfermedad hepática.

En una realización, el tratamiento adicional es la corrección quirúrgica de la enfermedad hepática.

20 En una realización, el tratamiento adicional es un trasplante de hígado.

En ciertas realizaciones, la invención comprende combinaciones sinérgicas para el tratamiento, prevención y/o control de una enfermedad hepática. La (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura también puede usarse para aliviar los efectos adversos asociados con algunos segundos agentes activos.

25 Se pueden usar uno o más segundos agentes activos en la invención junto con (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura. Los segundos agentes activos se pueden administrar antes, después o simultáneamente con (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura. En algunas realizaciones, la invención comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de medicamentos para tratar una enfermedad hepática.

30 En una realización, el segundo agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en una tiazolidindiona, una estatina, un fibrato, un agente hipolipemiente o un medicamento para bajar de peso. En una realización, el segundo agente activo es una tiazolidindiona. En una realización, el segundo agente activo es una estatina. En una realización, el segundo agente activo es un fibrato. En una realización, el segundo agente activo es un agente hipolipemiente. En una realización, el segundo agente activo es un medicamento para bajar de peso.

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

40 En algunas realizaciones, los segundos agentes activos pueden incluir, pero no se limitan a, antiinflamatorios como AINE que incluyen, pero no se limitan a, diclofenaco (*por ejemplo*, ARTHROTEC®), diflunisal (*por ejemplo*, DOLOBID®), etodolaco (*por ejemplo*, LODINE®), fenoprofeno (*por ejemplo*, NALFON®), ibuprofeno (*por ejemplo*, ADVIL, CHILDREN'S ADVIL/MOTRIN, MEDIPREN, MOTRIN, NUPRIN o PEDIACARE FEVER®), indometacina (*por ejemplo* ARTHREXIN®), ketoprofeno (*por ejemplo*, ORUVAIL®), ketorolaco (*por ejemplo*, TORADOL®), fosfomicina trometamina (*por ejemplo*, MONURAL®), meclofenamato (*por ejemplo*, Meclomen®), nabumetona (*por ejemplo*, RELAFEN®), naproxeno (*por ejemplo*, ANAPROX®, ANAPROX® DS, EC-NAPROSYN®, NAPRELAN® o NAPROSYN®), oxaprocina (*por ejemplo*, DAYPRO®), piroxicam (*por ejemplo*, FELDENE®), sulindaco (*por ejemplo*, CLINORIL®) y tolmetina (*por ejemplo*, TOLECTIN® DS o TOLECTIN®).

50 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®), sulfasalacina (Azulfidine®), leflunomida (Arava®) y ciclosporina (Sandimmune® o Neraol®).

En otras realizaciones, el segundo agente activo es un corticoesteroide oral, como, por ejemplo, pero no limitado a, 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 usado en el trasplante de órganos y que gana terreno en el tratamiento de trastornos cutáneos autoinmunitarios e inflamatorios.

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

10 En algunas realizaciones, uno o más agentes activos selectivos se seleccionan de entre el grupo que consiste en acitretina, adalimumab, alclometasona, alefacept, áloe vera, amcinonida, lactato de amonio/urea, lactato de amonio/halobetasol, antralina, bencina/pirilamina/óxido de cinc, betametasona, betametasona/calcipotrieno, calcipotrieno, clobetasol, clocortolona, alquitrán, alquitrán/ácido salicílico, corticotropina, ciclosporina, desonida, desoximetasona, diflorasona, fluciclonida, flurandrenolida, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, hidrocortisona/pramoxina, hidroxiurea, infliximab, metotrexato, metoxsaleno, mometasona, pramoxina, prednisona, prednisolona, prednicarboato, resorcinol, tazaroteno, triamcinolona y ustekinumab.

15 En algunas realizaciones, se seleccionan uno o más agentes activos selectivos del grupo de abatacept, paracetamol, paracetamol/hidrocodona, paracetamol/tramadol, adalimumab, alemtuzumab, hidróxido de aluminio/aspirina/carbonato de calcio/hidróxido de magnesio, anakinra, aspirina, auranofina, aurotioglucosa, atorvastatina, azatioprina, celecoxib, certolizumab, condroitina, cortisona, corticotropina, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, dexametasona, diclofenaco, diclofenaco/misoprostol, diflunisal, doxiciclina, esomeprazol, esomeprazol/naproxeno, etanercept, etodolaco, famotidina, famotidina/ibuprofeno, fenopropeno, flurbiprofeno, glucosamina, tiomalato de sodio de oro, golimumab, hidroxiclrocina, ibuprofeno, indometacina, infliximab, interferón, interferón gamma-1b, ketoprofeno, lansoprazol, lansoprazol/naproxeno, leflunomida, levamisol, meclofenamato, meloxicam, metotrexato, metilprednisona, metilprednisolona, salicilato de metilo, minociclina, micofenolato de mofetilo, nabumetona, naproxeno, oxaprocina, penicilamina, fenitoína, piroxicam, prednisona, aceite de onagra, rituximab, rofecoxib, salsalato, sulindaco, sulfasalacina, tetraciclina, tocilizumab, tofacitinib, tolmetina, tramadol, triamcinolona, salicilato de trolamina y valdecoxib.

20

25

En algunas realizaciones, uno o más agentes activos selectivos se seleccionan de entre el grupo que consiste en abatacept, paracetamol, paracetamol/hidrocodona, paracetamol/tramadol, acitretina, adalimumab, alclometasona, alefacept, alemtuzumab, áloe vera, hidróxido de aluminio/aspirina/carbonato de calcio/hidróxido de magnesio, amcinonida, lactato de amonio/urea, lactato de amonio/halobetasol, anakinra, antralina, aspirina, auranofina, aurotioglucosa, atorvastatina, azatioprina, benzocaína/pirilamina/óxido de cinc, betametasona, betametasona/calcipotrieno, calcipotrieno, celecoxib, certolizumab, condroitina, clobetasol, clocortolona, alquitrán, alquitrán/ácido salicílico, corticotropina, cortisona, ciclofosfamida, ciclosporina, daclizumab, desonida, desoximetasona, dexametasona, diclofenaco, diclofenaco/misoprostol, diflorasona, diflunisal, doxiciclina, esomeprazol, esomeprazol/naproxeno, etanercept, etodolaco, famotidina, famotidina/ibuprofeno, fenopropeno, fluciclonida, flurandrenolida, flurbiprofeno, fostamatinib, glucosamina, tiomalato de sodio de oro, golimumab, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, hidrocortisona/pramoxina, hidroxiurea, hidroxiclrocina, ibuprofeno, indometacina, infliximab, interferón, interferón gamma-1b, ibrutinib, ketoprofeno, lansoprazol, lansoprazol/naproxeno, leflunomida, lenalidomida, levamisol, meclofenamato, meloxicam, metotrexato, metoxsaleno, metilprednisona, metilprednisolona, salicilato de metilo, minociclina, mometasona, micofenolato de mofetilo, nabumetona, naproxeno, oxaprocina, penicilamina, fenitoína, piroxicam, pomalidomida, pramoxina, prednisona, prednisolona, prednicarboato, aceite de onagra, resorcinol, rituximab, rofecoxib, salsalato, sulindaco, sulfasalacina, tazaroteno, tetraciclina, tocilizumab, tofacitinib, tolmetina, tramadol, triamcinolona, salicilato de trolamina, ustekinumab, valdecoxib, 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-cinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona y (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

30

35

40

45

En algunas realizaciones, uno o más agentes activos selectivos se seleccionan de entre el 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-teta, un inhibidor de IRAK4, un inhibidor de ROCK y un inhibidor de ROR-gamma-T.

50

La administración de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura y un segundo agente activo a un paciente puede ocurrir simultáneamente o en secuencia por las mismas 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 (*por ejemplo*, si este puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y del sujeto que se trata. Los expertos en la materia conocen las vías de administración preferidas para los segundos ingredientes o agentes activos de la invención. Véase, *por ejemplo*, The Merck Manual, 448 (17ª ed., 1999).

55

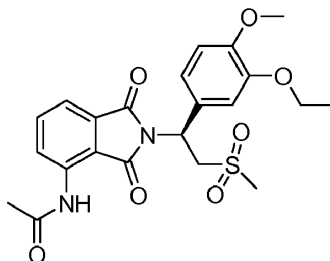
La cantidad de un segundo agente activo administrado puede determinarse en función del agente específico usado, el sujeto a tratar, la gravedad y el estadio de la enfermedad y la cantidad o cantidades de (+)-2-[1-(3- etoxi-4-

metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura y cualquier segundo agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente. Los expertos en la materia 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. Véase, por ejemplo, Physician's Desk Reference (59ª Ed., 2005).

En ciertas realizaciones, el segundo agente activo se administra por vía oral, tópica, intravenosa o subcutánea y de 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 aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, la edad del sujeto a tratar, la gravedad y el estadio de la enfermedad y la cantidad o cantidades de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura y cualquier segundo agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente.

4.3 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:



El apremilast puede prepararse según los procedimientos descritos en las Patentes de EE.UU. n° 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.

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) se calentó a reflujo durante 15 h. El disolvente se extrajo *al vacío* para producir un aceite. La cromatografía del aceite resultante produjo 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. Encontrado: C, 57,31; H, 5,34; N, 5,83.

Preparación de ácido 3-aminoftáltico: se cargó Pd/C al 10% (2,5 g), ácido 3-nitroftáltico (75,0 g, 355 mmol) y etanol (1,5 L) en un hidrogenador Parr de 2,5 L en 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-aminoftáltico 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); ¹³RMN-C (DMSO-d₆) δ: 112,00, 115,32, 118,20, 131,28, 135,86, 148,82, 169,15, 170,09.

Preparación de anhídrido 3-aminoftáltico: un matraz de base redonda de 3 bocas y 1 L se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador y se cargó con ácido 3-aminoftáltico (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 adicionalmente 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, para producir 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).

Resolución de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina: se equipó un matraz de base redonda de 3 bocas y 3 L con agitador mecánico, termómetro y 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. Se filtró la suspensión espesa y se lavó con metanol (250 L). El sólido se secó al aire y a continuación se secó *al vacío* a temperatura ambiente hasta un peso constante, para producir 109,5 g (rendimiento del 98%) del producto en crudo (85,8% ee). El sólido en crudo (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. Se filtró la suspensión espesa y se lavó la torta del filtro con metanol (200 mL). El sólido se secó al aire y a continuación se secó *al vacío* a 30°C hasta un peso constante, para producir 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 quirál (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., @ 240 nm): 18,4 min (isómero S, 99,2%), 25,5 min (isómero R, 0,8%).

Preparación final de apremilast: se equipó un matraz de base redonda de 3 bocas y 500 mL con un agitador mecánico, termómetro y condensador. El recipiente de reacción se cargó con la sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-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 a continuación 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, para proporcionar 19,4 g (rendimiento del 75%) de apremilast con el 98% de ee. HPLC quirál (15/85 EtOH/20 mM KH₂PO₄ @ pH 5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4,6 mm, 0,4 mL/min., @ 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.

4.4 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. En la presente memoria se describen los ejemplos de los segundos agentes activos opcionales (véase, *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 sin limitarse a, comprimidos (*por ejemplo*, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (*por ejemplo*, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse mediante procedimientos de farmacia bien conocidos por los expertos en la materia. Véase en general Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Mack Publishing, Easton PA (2000).

Las formas de dosificación orales 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 limitativos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales líquidas o en aerosol incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos no limitativos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (*por ejemplo*, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan 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 convencionales acuosas o no acuosas. 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 limitativos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral incluyen aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los ejemplos no limitativos de aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, goma de tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*por ejemplo*, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (*por ejemplo*, n° 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

- Los ejemplos no limitativos de formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL® (celulosa microcristalina) PH-101, AVICEL® (celulosa microcristalina) PH-103, AVICEL RC-581® (celulosa cristalina y carboximetilcelulosa de sodio), 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 sodio comercializada como AVICEL RC-581® (celulosa cristalina y carboximetilcelulosa de sodio). Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ ® (celulosa microcristalina) PH-103 y Starch 1500® LM (almidón pregelatinizado).
- Los ejemplos no limitativos de cargas adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen talco, carbonato de calcio (*por ejemplo*, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas está normalmente presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.
- Los disgregantes se usan en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiados desintegrantes pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que los que contienen muy pocos pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Así, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de desintegrante usada varía según el tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de desintegrante, preferentemente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de desintegrante.
- Los ejemplos no limitativos 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 de potasio, glicolato de sodio de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de los mismos.
- Los ejemplos no limitativos de lubricantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (*por ejemplo*, 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 los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200® (sílice), fabricado por WR Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL® (sílice ahumada) (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA) y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.
- Los ejemplos no limitativos de formas de dosificación incluyen comprimidos; comprimidos oblongos, cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sobres; obleas, tabletas, dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (*por ejemplo*, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, lo que incluye suspensiones (*por ejemplo*, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite), soluciones y elixires.
- La composición, forma y tipo de formas de dosificación variarán normalmente 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 maneras en que las formas de dosificación específicas variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª ed., Mack Publishing Co., Easton PA (2000).
- 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 la presente memoria se proporcionan ejemplos no limitativos de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de diversos factores conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, la manera en la cual 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 ser acelerada por algunos excipientes como la lactosa o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada.

En la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, el 5%) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida media o la estabilidad de las formulaciones con el transcurso del tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª 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 y/o contenido en agua 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 baja humedad que contienen ingredientes 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 preferentemente anhidras si se espera un contacto considerable con la humedad y/o el contenido en agua 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 preferentemente 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 limitativos de envases adecuados incluyen aluminios, plásticos, recipientes de dosis unitaria (*por ejemplo*, viales), envases de tipo blíster y láminas en tiras sellados herméticamente.

En la presente memoria 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 en la presente memoria como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos. Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir según factores tales como, pero sin limitarse a, la vía a través de la cual se administra a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación oral típicas comprenden apremilast en una cantidad de 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg. En realizaciones particulares, las formas de dosificación oral son comprimidos de 10 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg.

4.5 Formas de dosificación de liberación retardada

En ciertas 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 materia. Los ejemplos no limitativos de medios de liberación controlada o dispositivos de entrega incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. nº: 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, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos con múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variadas. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo las que se describen en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los ingredientes activos. En ciertas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral que incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos adaptados para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen como objetivo común mejorar la farmacoterapia con respecto a lo conseguido por sus alternativas 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 usa 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. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para influir en el momento de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto puede afectar a la aparición de efectos secundarios (*por ejemplo*, 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 período de tiempo prolongado. Para mantener este nivel de fármaco constante en el organismo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que repondrá la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del organismo. 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.

5. EJEMPLOS

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

5.1 Actividad biológica del apremilast en modelos preclínicos

Las afecciones artríticas se consideran una enfermedad autoinmunitaria Th1 debido a la participación de citocinas 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 AMPc 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 : el apremilast inhibe la producción de TNF- α en los PBMC (IC₅₀ de 77 nM), en sangre entera humana (IC₅₀ de 294) y en un modelo de ratón (EC₅₀ de 0,05 mg/kg). Los procedimientos de prueba fueron tal como se describe 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: se purificó la enzima fosfodiesterasa 4 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 previamente. Véase 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 (AMPc), más [3H]-AMPc 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. El apremilast inhibió la PDE4 con una IC₅₀ de 73,5 nM.

Selectividad de PDE4: el 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% de 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 se describe por Hidaka y Asano. Biochem.Biophys.Acta., 1976, 429: 485; véase también Nichol森 y col., Trends Pharmac. 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.

5.2 Datos clínicos de tratamiento o control de una enfermedad hepática usando apremilast (PALACE 1, 2 y 3)

El apremilast se estudió en ensayos de Fase 3 en poblaciones de pacientes con artritis psoriásica y psoriasis y en un ensayo de Fase 2 en pacientes con artritis reumatoide con metotrexato de base. Los pacientes en estos estudios mostraron una mejoría en las funciones hepáticas, así como una reducción de las anomalías de la prueba de función hepática (PFH). La mejoría en las anomalías leves de la prueba de función hepática basal se ha observado con el uso diario de apremilast sin ningún cambio prescrito en los hábitos de actividad física, sociales o dietéticos. La mayoría de las poblaciones de pacientes, tanto en los estudios de artritis psoriásica como de psoriasis, tenían sobrepeso con IMC medio para los sujetos mayor o igual que 30, más de la mitad consumían bebidas alcohólicas regularmente, aproximadamente el 60% tomaban metotrexato en una dosis media de 15 mg diarios y el 70% estaban tomando medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). A pesar de la distribución equilibrada de los factores de riesgo (tanto la obesidad como el consumo de alcohol son factores de riesgo para la enfermedad del hígado graso, y el uso de AINE y metotrexato aumenta el riesgo de anomalías en las pruebas de función hepática), las poblaciones agrupadas tenían un número similar de sujetos con PFH anómalas en el estado basal. Durante el curso del estudio, se observó una mayor proporción de sujetos en los grupos de tratamiento de apremilast (20 mg BID y 30 mg BID) con PFH normales (es decir, niveles normales de ALT y AST) en posteriores visitas de estudio controladas con placebo en la semana 4, la semana 16 y la semana 24 (véanse las Tablas 1 a 10 de los estudios PALACE 1, 2 y 3).

De los sujetos sometidos a ensayo en ALT en la semana 4, el grupo de 20 mg BID mostró un aumento del 8,7% en el número de pacientes con niveles "normales" de ALT en comparación con el grupo placebo. En la semana 16, estos pacientes mostraron un aumento del 12,4% en el número de pacientes con niveles "normales" de ALT en comparación con el grupo placebo. En la semana 24, estos pacientes mostraron un aumento del 14,9% en el número de pacientes con niveles "normales" de ALT en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 1.

De los sujetos evaluados para ALT en la semana 4, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 21,8% en el número de pacientes con niveles "normales" de ALT en comparación con el grupo placebo. En la semana 16, estos pacientes mostraron un aumento del 16,5% en el número de pacientes con niveles "normales" de ALT en comparación con el grupo placebo. En la semana 24, estos pacientes mostraron un aumento del 36,2% en el número de pacientes con niveles "normales" de ALT en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen del cambio porcentual de alanina aminotransferasa durante el tratamiento con apremilast (PALACE 1, 2 y 3)

ALT		Valor basal	Normal			Alto	
		n	n	%	% de diferencia con el placebo	n	%
Semana 4	Placebo	70	26	37,1%	0	44	62,9%
	20 mg BID	83	38	45,8%	8,7	45	54,2%
	30 mg BID	56	33	58,9%	21,8	23	41,1%
Semana 16	Placebo	65	33	50,8%	0	32	49,2%
	20 mg BID	76	48	63,2%	12,4	28	36,8%
	30 mg BID	52	35	67,3%	16,5	17	32,7%
Semana 24	Placebo	15	6	40,0%	0	9	60,0%
	20 mg BID	51	28	54,9%	14,9	23	45,1%
	30 mg BID	42	32	76,2%	36,2	10	23,8%

- 5 De los sujetos evaluados para AST en la semana 4, el grupo de 20 mg BID mostró un aumento del 9% en el número de pacientes con niveles "normales" de AST en comparación con el grupo placebo. En la semana 16, estos pacientes mostraron una disminución del 4,3% en el número de pacientes con niveles "normales" de AST en comparación con el grupo placebo. En la semana 24, estos pacientes mostraron un aumento del 5,6% en el número de pacientes con niveles "normales" de AST en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 2.
- 10 De los sujetos evaluados para AST en la semana 4, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 5,4% en el número de pacientes con niveles "normales" de AST en comparación con el grupo placebo. En la semana 16, estos pacientes mostraron un aumento del 9,2% en el número de pacientes con niveles "normales" de AST en comparación con el grupo placebo. En la semana 24, estos pacientes mostraron un aumento del 25,8% en el número de pacientes con niveles "normales" de AST en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 2.

15 Tabla 2: Resumen del cambio porcentual de aspartato aminotransferasa durante el tratamiento con apremilast (PALACE 1, 2 y 3)

AST		Valor basal	Normal			Alto	
		n	n	%	% de diferencia con el placebo	n	%
Semana 4	Placebo	42	22	52,4%	0	20	47,6%
	20 mg BID	44	27	61,4%	9	17	38,6%
	30 mg BID	45	26	57,8%	5,4	19	42,2%
Semana 16	Placebo	38	25	65,8%	0	13	34,2%
	20 mg BID	39	24	61,5%	-4,3	15	38,5%
	30 mg BID	40	30	75,0%	9,2	10	25,0%

AST		Valor basal	Normal			Alto	
		n	n	%	% de diferencia con el placebo	n	%
Semana 24	Placebo	14	7	50,0%	0	7	50,0%
	20 mg BID	27	15	55,6%	5,6	12	44,4%
	30 mg BID	33	25	75,8%	25,8	8	24,2%

Tabla 3: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo placebo (PALACE 1, 2 y 3)

Placebo	Semana 24							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	N	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	129	92,8%	10	7,2%	139	93,3%
Alto	0	0,0%	3	30,0%	7	70,0%	10	6,7%
Total	0	0,0%	132	88,6%	17	11,4%	149	100,0%

5 **Tabla 4: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 20 mg BID (PALACE 1, 2 y 3)**

APR 20 mg BID	Semana 24							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	N	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	365	95,5%	17	4,5%	382	89,0%
Alto	0	0,0%	26	55,3%	21	44,7%	47	11,0%
Total	0	0,0%	391	91,1%	38	8,9%	429	100,0%

Tabla 5: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 24 de tratamiento con apremilast en grupo de 30 mg BID (PALACE 1, 2 y 3)

APR 30 mg BID	Semana 24							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	N	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	370	95,6%	17	4,4%	387	90,8%
Alto	0	0,0%	29	74,4%	10	25,6%	39	9,2%
Total	0	0,0%	399	93,7%	27	6,3%	426	100,0%

Tabla 6: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo placebo (PALACE 1, 2 y 3)

Placebo	Semana 24							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	N	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	123	89,8%	14	10,2%	137	93,2%
Alto	0	0,0%	6	60,0%	4	40,0%	10	6,8%
Total	0	0,0%	129	87,8%	18	12,2%	147	100,0%

5 Tabla 7: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 20 mg BID (PALACE 1, 2 y 3)

APR 20 mg BID	Semana 24							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	N	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	383	95,0%	20	5,0%	403	94,6%
Alto	0	0,0%	14	60,9%	9	39,1%	23	5,4%
Total	0	0,0%	397	93,2%	29	6,8%	426	100,0%

Tabla 8: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (PALACE 1, 2 y 3)

APR 30 mg BID	Semana 24							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	N	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	379	96,2%	15	3,8%	394	92,9%
Alto	0	0,0%	22	73,3%	8	26,7%	30	7,1%
Total	0	0,0%	401	94,6%	23	5,4%	424	100,0%

Tabla 9: Porcentaje de pacientes con niveles alterados de alanina aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PALACE 1, 2 y 3)

ALT			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	30,0%	7,2%	15,0%
APR 20 BID	55,3%	4,5%	40,6%
APR 30 BID	74,4%	4,4%	51,8%
Diferencia entre Placebo y APR 30 BID	44,4%	-2,8%	36,8%

5 **Tabla 10: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de aspartato aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PALACE 1, 2 y 3)**

AST			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	60,0%	10,2%	25,0%
APR 20 BID	60,9%	5,0%	32,6%
APR 30 BID	73,3%	3,8%	48,9%
Diferencia entre Placebo y APR 30 BID	13,3%	-6,4%	23,9%

5.3 Datos clínicos de tratamiento o control de una enfermedad hepática usando apremilast (PSOR-008 y PSOR-009)

- 10 Se estudió el apremilast en ensayos de fase 3 en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los pacientes en estos estudios mostraron una mejoría en las funciones hepáticas, así como una reducción de las anomalías de la prueba de función hepática (PFH). La mejoría en las anomalías leves de la prueba de función hepática basal se ha observado con el uso diario de apremilast sin ningún cambio prescrito en los hábitos de actividad física, sociales o dietéticos. Durante el curso del estudio, se observó una mayor proporción de sujetos en el grupo de
- 15 tratamiento con apremilast (30 mg BID) con PFH normales (*es decir*, niveles normales de ALT y AST) en posteriores visitas de estudio controladas con placebo en la semana 16. Véanse las Tablas 11 a 16 de los estudios PSOR-008 y PSOR-009.

De los sujetos evaluados para ALT en la semana 16, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 3,1% en el número de pacientes que pasaron de niveles altos a normales de ALT en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 15.

- 5 De los sujetos evaluados para AST en la semana 16, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 17,9% en el número de pacientes que pasaron de niveles altos a normales de AST en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 16.

Tabla 11: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo placebo (PSOR-008 y PSOR-009)

Placebo	Semana 16							
	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	305	94,1%	19	5,9%	324	89,8%
Alto	0	0,0%	20	54,1%	17	45,9%	37	10,2%
Total	0	0,0%	325	90,0%	36	10,0%	361	100,0%

10

Tabla 12: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (PSOR-008 y PSOR-009)

APR 30 mg BID	Semana 16							
	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	646	96,3%	25	3,7%	671	89,7%
Alto	0	0,0%	44	57,1%	33	42,9%	77	10,3%
Total	0	0,0%	690	92,2%	58	7,8%	748	100,0%

15 **Tabla 13: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo placebo (PSOR-008 y PSOR-009)**

Placebo	Semana 16							
	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	320	97,6%	8	2,4%	328	90,9%

Placebo	Semana 16							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Alto	0	0,0%	14	42,4%	19	57,6%	33	9,1%
Total	0	0,0%	334	92,5%	27	7,5%	361	100,0%

Tabla 14: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (PSOR-008 y PSOR-009)

APR 30 mg BID	Semana 16							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	666	97,2%	19	2,8%	685	91,6%
Alto	0	0,0%	38	60,3%	25	39,7%	63	8,4%
Total	0	0,0%	704	94,1%	44	5,9%	748	100,0%

5 Tabla 15: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de alanina aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PSOR-008 y PSOR-009)

ALT			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	54,1%	5,9%	35,7%
APR 30 BID	57,1%	3,7%	53,7%
Diferencia	3,1%	-2,1%	17,9%

Tabla 16: Porcentaje de pacientes con niveles de aspartato aminotransferasa modificados al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PSOR-008 y PSOR-009)

AST			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	42,4%	2,4%	34,1%
APR 30 BID	60,3%	2,8%	46,3%
Diferencia	17,9%	0,3%	12,2%

5.4 Datos clínicos del tratamiento o control de una enfermedad hepática usando apremilast (RA-002)

Se estudió el apremilast en un ensayo de fase 2 en pacientes con artritis reumatoide activa que tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato. Los pacientes en estos estudios mostraron una mejoría en las funciones hepáticas, así como una reducción de las anomalías de la prueba de función hepática (PFH). La mejoría en las anomalías leves de la prueba de función hepática basal se ha observado con el uso diario de apremilast sin ningún cambio prescrito en los hábitos de actividad física, sociales o dietéticos. Durante el curso del estudio, se observó una mayor proporción de sujetos en el grupo de tratamiento de apremilast de 30 mg BID con PFH normales en posteriores visitas de estudio controladas con placebo en la semana 16. Véanse las Tablas 17 a 24 de los estudios RA-002.

De los sujetos evaluados para ALT en la semana 16, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 0% en el número de pacientes que pasaron de niveles altos a normales de ALT en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 23.

De los sujetos evaluados para AST en la semana 16, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 50% en el número de pacientes que pasaron de niveles altos a normales de AST en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 24.

Tabla 17: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en grupo placebo (RA-002)

Placebo	Semana 16							
	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	65	100,0%	0	0,0%	65	91,5%
Alto	0	0,0%	4	66,7%	2	33,3%	6	8,5%
Total	0	0,0%	69	97,2%	2	2,8%	71	100,0%

Tabla 18: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo de 20 mg BID (RA-002)

APR 20 mg BID	Semana 16							
	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	63	95,5%	3	4,5%	66	94,3%
Alto	0	0,0%	1	25,0%	3	75,0%	4	5,7%
Total	0	0,0%	64	91,4%	6	8,6%	70	100,0%

Tabla 19: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (RA-002)

APR 30 mg BID	Semana 16							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	62	96,9%	2	3,1%	64	95,5%
Alto	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%	3	4,5%
Total	0	0,0%	64	95,5%	3	4,5%	67	100,0%

Tabla 20: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo placebo (RA-002)

Placebo	Semana 16							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	65	97,0%	2	3,0%	67	94,4%
Alto	0	0,0%	2	50,0%	2	50,0%	4	5,6%
Total	0	0,0%	67	94,4%	4	5,6%	71	100,0%

5 **Tabla 21: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo de 20 mg BID (RA-002)**

APR 20 mg BID	Semana 16							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	64	97,0%	2	3,0%	66	94,3%
Alto	0	0,0%	2	50,0%	2	50,0%	4	5,7%
Total	0	0,0%	66	94,3%	4	5,7%	70	100,0%

Tabla 22: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 16 de tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (RA-002)

APR 30 mg BID	Semana 16							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	61	95,3%	3	4,7%	64	95,5%
Alto	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%	3	4,5%
Total	0	0,0%	64	95,5%	3	4,5%	67	100,0%

Tabla 23: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de alanina aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (RA-002)

ALT			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	66,7%	0,0%	66,7%
APR 20 BID	25,0%	4,5%	14,3%
APR 30 BID	66,7%	3,1%	40,0%
Diferencia entre Placebo y APR 30 BID	0,0%	3,1%	-26,7%

5 **Tabla 24: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de aspartato aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (RA-002)**

AST			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	50,0%	3,0%	33,3%
APR 20 BID	50,0%	3,0%	33,3%
APR 30 BID	100,0%	4,7%	50,0%
Diferencia entre Placebo y APR 30 BID	50,0%	1,7%	16,7%

5.5 Datos clínicos de tratamiento o control de una enfermedad hepática usando apremilast (PSA-005)

10 Se estudió el apremilast en un ensayo de fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa que no habían sido tratados previamente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Los pacientes en estos estudios mostraron una mejoría en las funciones hepáticas, así como una reducción de las anomalías de la prueba de función hepática (PFH). La mejoría en las anomalías leves de la prueba de función hepática basal se ha observado con el uso diario de apremilast sin ningún cambio prescrito en los hábitos de actividad física, sociales o dietéticos. Durante el curso del estudio, se observó una mayor proporción de sujetos en los grupos de tratamiento de apremilast de 20 mg y 30 mg BID con PFH normales (*es decir*, niveles normales de ALT y AST) en posteriores visitas de estudio controladas con placebo en la semana 24. Véanse las Tablas 25 a 34 de los estudios PSA-005.

15

De los sujetos evaluados para ALT en la semana 24, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 22,7% en el número de pacientes que pasaron de niveles altos a normales de ALT en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 33.

5 De los sujetos evaluados para AST en la semana 24, el grupo de 30 mg BID mostró un aumento del 25% en el número de pacientes que pasaron de niveles altos a normales de AST en comparación con el grupo placebo. Véase la Tabla 34.

Tabla 25: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de alanina aminotransferasa en varias semanas de tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PSA-005)

ALT		Valor basal	Normal		Alto	
		n	n	%	n	%
Semana 4	Placebo	11	6	54,5%	5	45,5%
	20 mg BID	10	7	70,0%	3	30,0%
	30 mg BID	11	3	27,3%	8	72,7%
Semana 16	Placebo	9	5	55,6%	4	44,4%
	20 mg BID	8	7	87,5%	1	12,5%
	30 mg BID	11	7	63,6%	4	36,4%
Semana 24	Placebo	2	1	50,0%	1	50,0%
	20 mg BID	8	7	87,5%	1	12,5%
	30 mg BID	11	8	72,7%	3	27,3%

10 **Tabla 26: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de aspartato aminotransferasa en varias semanas de tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PSA-005)**

AST		Valor basal	Normal		Alto	
		n	n	%	n	%
Semana 4	Placebo	12	7	58,3%	5	41,7%
	20 mg BID	7	2	28,6%	5	71,4%
	30 mg BID	12	6	50,0%	6	50,0%
Semana 16	Placebo	10	6	60,0%	4	40,0%
	20 mg BID	5	4	80,0%	1	20,0%
	30 mg BID	12	7	58,3%	5	41,7%
Semana 24	Placebo	2	1	50,0%	1	50,0%
	20 mg BID	5	3	60,0%	2	40,0%
	30 mg BID	12	9	75,0%	3	25,0%

Tabla 27: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 24 de tratamiento con apremilast en el grupo placebo (PSA-005)

Placebo	Semana 24							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	48	94,1%	3	5,9%	51	96,2%
Alto	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	2	3,8%
Total	0	0,0%	49	92,5%	4	7,5%	53	100,0%

5 **Tabla 28: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 20 mg BID (PSA-005)**

APR 20 mg BID	Semana 24							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	145	96,7%	5	3,3%	150	94,9%
Alto	0	0,0%	7	87,5%	1	12,5%	8	5,1%
Total	0	0,0%	152	96,2%	6	3,8%	158	100,0%

Tabla 29: Niveles de alanina aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (PSA-005)

APR 30 mg BID	Semana 24							
ALT	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	136	95,1%	7	4,9%	143	92,9%
Alto	0	0,0%	8	72,7%	3	27,3%	11	7,1%
Total	0	0,0%	144	93,5%	10	6,5%	154	100,0%

10 **Tabla 30: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo placebo (PSA-005)**

Placebo	Semana 24							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	49	96,1%	2	3,9%	51	96,2%
Alto	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	2	3,8%
Total	0	0,0%	50	94,3%	3	5,7%	53	100,0%

Tabla 31: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 20 mg BID (PSA-005)

APR 20 mg BID	Semana 24							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	149	98,0%	3	2,0%	152	96,8%
Alto	0	0,0%	3	60,0%	2	40,0%	5	3,2%
Total	0	0,0%	152	96,8%	5	3,2%	157	100,0%

5 Tabla 32: Niveles de aspartato aminotransferasa en la semana 24 del tratamiento con apremilast en el grupo de 30 mg BID (PSA-005)

APR 30 mg BID	Semana 24							
AST	Bajo		Normal		Alto		Total	
Basal	n	%	n	%	n	%	n	%
Bajo	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Normal	0	0,0%	138	97,9%	3	2,1%	141	92,2%
Alto	0	0,0%	9	75,0%	3	25,0%	12	7,8%
Total	0	0,0%	147	96,1%	6	3,9%	153	100,0%

Tabla 33: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de alanina aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PSA-005)

ALT			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	50,0%	5,9%	20,0%
APR 20 BID	87,5%	3,3%	53,8%
APR 30 BID	72,7%	4,9%	44,4%
Diferencia entre Placebo y APR 30 BID	22,7%	-1,0%	24,4%

Tabla 34: Porcentaje de pacientes con niveles cambiados de aspartato aminotransferasa al final del tratamiento con apremilast, por grupo de tratamiento (PSA-005)

AST			
Tratamiento	Alto a normal	Normal a alto	Beneficio neto
Placebo	50,0%	3,9%	25,0%
APR 20 BID	60,0%	2,0%	37,5%
APR 30 BID	75,0%	2,1%	60,0%
Diferencia entre Placebo y APR 30 BID	25,0%	-1,8%	35,0%

5 5.6 Datos clínicos del tratamiento o control del prurito usando apremilast (ESTEEM 1 y 2)

Se realizaron dos estudios clínicos aleatorizados, en doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que tenían una afectación del área de superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$, evaluación global estática del médico (sPGA) de ≥ 3 (enfermedad moderada o grave), puntuación de área de psoriasis e índice de gravedad (PASI) ≥ 12 , y que fueron candidatos para fototerapia o terapia sistémica. Se aleatorizó a los pacientes con apremilast en una cantidad de 30 mg dos veces al día o con placebo durante las primeras 16 semanas, y de las semanas 16 a 32, todos los pacientes recibieron apremilast en una cantidad de 30 mg dos veces al día.

Resultados: se detectaron mejorías significativas (reducciones) en el prurito, medido por el cambio medio en el área desde el valor basal, en pacientes que recibieron apremilast en comparación con pacientes tratados con placebo en la semana 16 (ESTEEM 1: apremilast 30 mg BID: -31,5%; placebo: -7,5%; y ESTEEM 2: apremilast 30 mg BID: -33,5%; placebo: -12,2%). Véase la Tabla 35.

TABLA 35: Respuesta clínica en la semana 16 en los estudios ESTEEM 1 Y 2

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	Apremilast 30 mg BID	Placebo	Apremilast 30 mg BID
Cambio en la escala analógica visual del prurito (mm \pm DT)	-7,3 (\pm 27,08)	-31,5 (\pm 32,43)	-12,2 (\pm 30,94)	-33,5 (\pm 35,46)

El apremilast parece mostrar una respuesta a la dosis con una mayor mejora de las PFH anómalas para 30 mg BID en comparación con los grupos de tratamiento con apremilast 20 mg BID, y una proporción progresivamente superior de sujetos con PFH anómalas que tienen PFH normales con períodos más largos de tratamiento. La proporción de sujetos con PFH normales aumenta con el tratamiento en los grupos de tratamiento de apremilast desde el valor basal hasta la semana 4 a la semana 16 y una mejora adicional en la semana 24. Los datos anteriores indican que el tratamiento con apremilast mejora la función hepática.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento o control de una enfermedad hepática, donde el procedimiento comprende la administración por vía oral a un paciente que tiene una enfermedad hepática de una cantidad efectiva del compuesto, donde el compuesto es (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura (apremilast), o un polimorfo, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, donde la enfermedad hepática es enfermedad del hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica o esteatosis hepática,
- 5 donde el control comprende prevenir la recurrencia de la enfermedad especificada en un paciente que ya ha padecido la enfermedad, y/o prolongar el tiempo durante el cual un paciente que ha padecido la enfermedad permanece en remisión.
- 10 2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra una o dos veces al día.
3. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, donde la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en una cantidad de
- 15 aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg, una vez al día, o se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg, dos veces al día.
4. El compuesto para su 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
- 20 90% en peso de estereoisómero (+) basado en el porcentaje en peso total del compuesto, más de aproximadamente el 95% en peso de estereoisómero (+) basado en el porcentaje en peso total del compuesto, más de aproximadamente el 96% en peso de estereoisómero (+) basado en el porcentaje en peso total del compuesto, más de aproximadamente el 97% en peso de estereoisómero (+) basado en el porcentaje en peso total del compuesto, más de aproximadamente el 98% en peso de estereoisómero (+) basado en el total porcentaje en peso del compuesto o más de
- 25 aproximadamente el 99% en peso de estereoisómero (+) basado en el porcentaje en peso total del compuesto.
5. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde la (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura se administra en forma de comprimido.
6. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, donde el comprimido comprende una dosis de 10
- 30 mg, 20 mg, 30 mg o 40 mg de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, donde opcionalmente el comprimido comprende además lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, polialcohol vinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol y talco.
7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, donde el comprimido comprende además rojo de
- 35 óxido de hierro, rojo de óxido de hierro y amarillo de óxido de hierro o rojo de óxido de hierro, amarillo de óxido de hierro y negro de óxido de hierro.
8. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende además la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más segundos agentes activos.
9. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad hepática está asociada con prurito.
- 40 10. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad hepática recidiva o es refractaria a un tratamiento previo.
11. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde la enfermedad del hígado graso es enfermedad del hígado graso no alcohólica o enfermedad del hígado graso alcohólica, donde opcionalmente la enfermedad del hígado graso no alcohólica es enfermedad del hígado graso no alcohólica pediátrica.
- 45 12. El compuesto para su 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, sustancialmente libre de sales, o formas de solvato de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona, o
- 50 una sal farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura, o
- un solvato farmacéuticamente aceptable de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona estereoméricamente pura.

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento disminuye el nivel de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa en el paciente.

14. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende además la administración al paciente de un tratamiento adicional, opcionalmente donde el tratamiento adicional es corrección quirúrgica, o donde el tratamiento adicional es un trasplante de hígado.

5