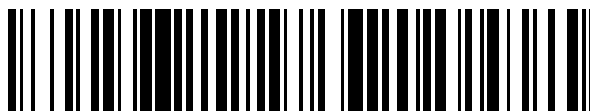


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 652**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2015 PCT/US2015/030101**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15175381**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2015 E 15726430 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3142649**

54 Título: **Tratamiento con inhibidor de caspasa emricasan de las complicaciones por las enfermedades hepáticas crónicas**

30 Prioridad:

12.05.2014 US 201461992169 P

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

01.04.2020

73 Titular/es:

**CONATUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
16745 W. Bernardo Drive, Suite 200
San Diego, CA 92127 , US**

72 Inventor/es:

SPADA, ALFRED P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 751 652 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

Tratamiento con inhibidor de caspasa emricasan de las complicaciones por las enfermedades hepáticas crónicas

2. Campo de la invención

5 En este documento, se proporciona un compuesto para tratar la hipertensión portal en un sujeto que padece una enfermedad hepática crónica.

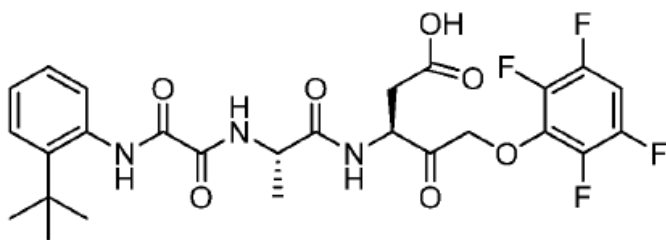
3. Antecedentes

10 Las complicaciones derivadas de la enfermedad hepática crónica afectan a una gran población de pacientes y se asocia con un alto grado de morbilidad y mortalidad. La hipertensión portal es una afección clínica importante y común que deriva de una complicación de la enfermedad hepática crónica y se define con una presión arterial elevada en el hígado, según lo determinado por el gradiente de presión venosa hepática (HVPG) de más de 5 mmHg. La HVPG se considera normal entre 3 y 5 mmHg. Si bien toda la presión arterial portal por encima de 5 mmHg se considera anormal, se ha demostrado que una medición de HVPG de más de 10 mmHg es altamente predictiva del desarrollo de graves consecuencias debilitantes y potencialmente mortales. El resultado clínico de los pacientes con presiones portales de 10 mmHg o superiores incluye: el desarrollo de várices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia varicosa y carcinoma hepatocelular. La hipertensión portal puede surgir de una variedad de condiciones clínicas que impiden el flujo sanguíneo normal y la hemodinámica normal tanto dentro del hígado como hacia el hígado. Condiciones tales como la trombosis en la vena esplénica o portal, el síndrome de Budd-Chiari o, por ejemplo, la esquistosomiasis, causan hipertensión portal. En estas condiciones, los vasos sanguíneos están bloqueados y producen un aumento de la presión arterial. La hipertensión portal también es una complicación de la cirrosis hepática o cicatrización del hígado. La cicatrización del hígado en la cirrosis aumenta la rigidez del hígado y produce hipertensión portal y una función hepática comprometida. La cicatrización en la cirrosis también aumenta la muerte de las células en el hígado. Una forma de muerte celular en el hígado es a través de un proceso conocido como apoptosis. Otra forma de muerte celular en el hígado es a través de la inflamación. La cirrosis es la complicación clínica en etapa terminal de cualquier enfermedad hepática crónica.

25 La enfermedad hepática crónica avanzada afecta a una gran población de pacientes y se asocia con un alto grado de morbilidad y mortalidad. En 2009, la enfermedad hepática crónica fue la 4ª causa principal de muerte en los Estados Unidos en personas entre las edades de 45 a 54 años (véase, Asrani et al. *Hepatology*, 2013; 145: 375-382). En vista del hecho de que las complicaciones de la enfermedad hepática crónica afectan a una gran población de pacientes, existe una gran necesidad de proporcionar agentes farmacéuticos nuevos y efectivos para estos pacientes.

4. Compendio

30 La presente invención proporciona un compuesto para usar en un método para tratar la hipertensión portal en un sujeto que tiene una enfermedad hepática crónica, en el que el compuesto es:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde el método comprende administrar el compuesto en una cantidad de 10 a 150 mg por día.

En una realización, la enfermedad hepática crónica se selecciona entre cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis, incluyendo hepatitis viral y alcohólica, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

40 En una realización, la enfermedad hepática crónica es la cirrosis.

En una realización, el compuesto se administra por vía oral.

En una realización, la cantidad terapéuticamente efectiva es de 10 a 50 mg por día.

En una realización, el gradiente de presión venosa hepática del sujeto es mayor de 10 mmHg.

En una realización, la cantidad terapéuticamente efectiva reduce un nivel elevado de enzima hepática en el sujeto.

En una realización, la enzima hepática es alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa.

En una realización, el nivel elevado de enzima hepática se reduce en al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% o al menos 1%.

- 5 En una realización, el método comprende reducir la presión portal en el sujeto en al menos 95%, al menos 90%, al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% o al menos 1%.

10 En el contexto de la invención, la referencia a un método para tratar la hipertensión portal asociada con una enfermedad hepática crónica debe entenderse como un compuesto o composición para usar en un método para tratar la hipertensión portal en un sujeto que tiene una enfermedad crónica hepática en el sentido de la invención.

15 Los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y artículos de fabricación descritos en el presente documento se caracterizan por una variedad de ingredientes componentes, etapas de preparación y etapas de ejecución y parámetros biofísicos, físicos, bioquímicos o químicos asociados. Como sería evidente para los expertos en la materia, los métodos descritos en el presente documento pueden incluir cualquiera y todas las permutaciones y combinaciones de los compuestos, composiciones, artículos de fabricación e ingredientes asociados, etapas y/o parámetros como se describe a continuación.

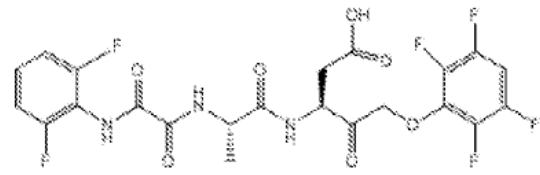
20 En un aspecto, se describen en el presente documento métodos para tratar la hipertensión portal mediante un inhibidor de caspasa. En algunas realizaciones, la hipertensión portal es una consecuencia de la enfermedad hepática crónica. Los inhibidores de caspasa conocidos y entendidos por los expertos en la técnica se describen en el presente documento. Los compuestos ejemplares para uso en los métodos se describen en otra parte de la presente memoria. También se proporcionan composiciones farmacéuticas para usar en los métodos.

25 Para los usos de la invención, los métodos incluyen el tratamiento de la hipertensión portal resultante de la enfermedad hepática crónica. En una realización, la enfermedad hepática crónica está causada por toxinas, que incluyen el alcohol, algunas drogas y la acumulación anormal de sustancias normales en la sangre. En otra realización, la enfermedad hepática crónica está causada por una infección o por un trastorno autoinmune. En ciertas realizaciones, se desconoce la causa exacta de la enfermedad hepática crónica. En ciertas realizaciones, la enfermedad hepática crónica incluye la infección viral, el hígado graso, la cirrosis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndrome de Budd-Chiari y deficiencia de alfa 1-antitripsina.

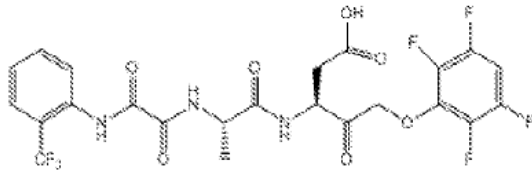
30 En una realización, la enfermedad hepática crónica incluye cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis, que incluye hepatitis viral y alcohólica, cirrosis biliar primaria (PBC) y colangitis esclerosante primaria (PSC).

35 En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de pacientes que no han superado la terapia para la hipertensión portal que surge de la enfermedad hepática crónica. En una realización, los métodos reducen la hipertensión portal asociada con enfermedades hepáticas crónicas. En una realización, los métodos reducen los niveles elevados de enzimas hepáticas, tales como niveles elevados de ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa). En una realización, los métodos mejoran la función hepática asociada con las enfermedades hepáticas crónicas.

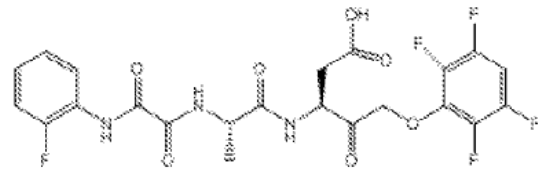
40 También se describen inhibidores de caspasa para usar en los métodos descritos en este documento. En un ejemplo, el compuesto inhibidor de caspasa para usar en los métodos descritos en el presente documento se selecciona de:



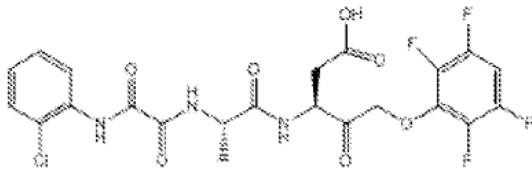
RDN2314



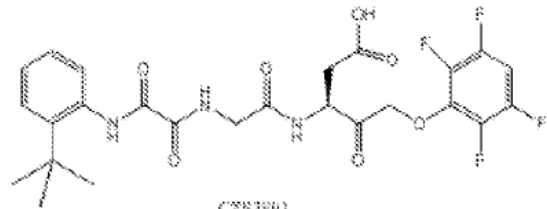
RDN6734



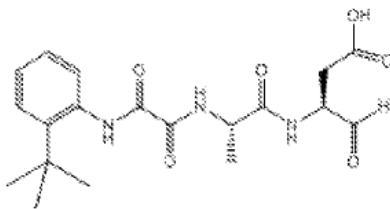
CTS2616



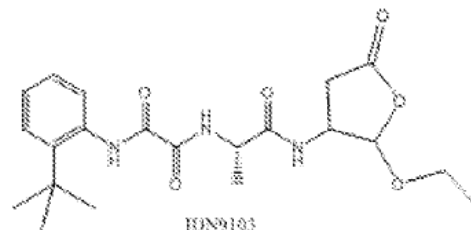
RDN7568



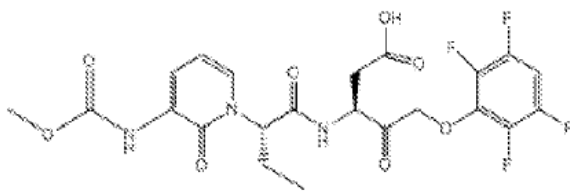
CTS2891



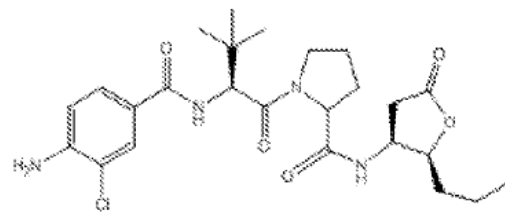
RDN8126



RDN9103



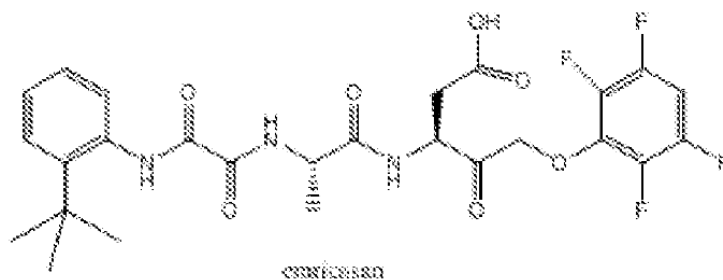
VX-166



VX-765 hefnacato

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En un ejemplo, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

Para los usos de la invención, el inhibidor de caspasa es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos ejemplos, se puede usar más de un inhibidor de caspasa de forma secuencial o simultánea en los métodos proporcionados en este documento.

- 5 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos para uso en la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que las composiciones farmacéuticas son útiles en la prevención, tratamiento o mejora de una enfermedad hepática crónica en un sujeto que padece una enfermedad hepática crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática crónica es seleccionada entre cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis, que incluye hepatitis viral y alcohólica, cirrosis biliar primaria (PBC) y colangitis esclerosante primaria (PSC). En otras realizaciones más, la hipertensión portal es una consecuencia de la enfermedad hepática crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática crónica es la cirrosis.

Además, se proporciona un artículo de fabricación que contiene material de embalaje, los compuestos proporcionados en este documento, que se usa para el tratamiento de la hipertensión portal asociada con una enfermedad hepática crónica, y un prospecto que indica que los compuestos para dicho uso. En otras realizaciones, la enfermedad hepática crónica se selecciona entre cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis, que incluye hepatitis viral y alcohólica, cirrosis biliar primaria (PBC) y colangitis esclerosante primaria (PSC). En otras realizaciones más, la hipertensión portal es una consecuencia de la enfermedad hepática crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática crónica es la cirrosis.

5. Descripción detallada de las realizaciones preferidas

5.1. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente cualquier experto en la materia. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término dado en este documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

Las formas singulares "uno/a", "un" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, "sujeto" es un animal, tal como un mamífero, incluido un ser humano, tal como un paciente.

Como se usa en el presente documento, la actividad biológica se refiere a las actividades in vivo de un compuesto o las respuestas fisiológicas que resultan de la administración in vivo de un compuesto, composición u otra mezcla. La actividad biológica, por lo tanto, abarca los efectos terapéuticos y el comportamiento farmacocinético de tales compuestos, composiciones y mezclas. Las actividades biológicas pueden observarse en sistemas in vitro diseñados para evaluar dichas actividades.

Como se usa en el presente documento, los derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto incluyen sales, ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Dichos derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en esta técnica usando métodos conocidos para dicha derivatización. Los compuestos producidos pueden administrarse a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y son farmacéuticamente activos o son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de aminas, tales como, pero sin limitación, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfeniletilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidina-1'-ilmetilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitación, litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitación, bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición, tales como, pero sin limitación, zinc; y sales inorgánicas, tales como, pero sin limitación, hidrógeno fosfato de sodio y fosfato disódico; y también incluye, entre otros, sales de ácidos

- minerales, tales como, pero sin limitación, clorhidratos y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos, tales como, entre otros, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo y cicloalquilo de grupos ácidos, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfúricos y ácidos borónicos. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con uno o más moléculas de solvente o agua, o de 1 a aproximadamente 100, o de 1 a aproximadamente 10, o de una a aproximadamente 2, 3 o 4, moléculas de solvente o agua.
- Como se usa en el presente documento, tratamiento significa cualquier manera en la que uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno se mejoran o se alteran de manera beneficiosa. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones de la presente memoria, tal como el uso para tratar una enfermedad hepática.
- Como se usa en el presente documento, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que pueda atribuirse o asociarse con la administración de la composición.
- Como se usa en el presente documento, "complicación" se refiere a una afección que se desarrolla en asociación con una afección o enfermedad. La complicación puede ser un resultado directo causado por la afección o enfermedad, o puede estar asociada con la existencia de la afección o enfermedad primaria. Por ejemplo, la hipertensión portal puede ser una complicación de la enfermedad hepática crónica. Además, la cirrosis puede ser una complicación de la enfermedad hepática crónica. En algunas realizaciones, las complicaciones de una enfermedad pueden manifestarse como un síntoma y, en esos casos, los dos términos se usan indistintamente en el presente documento.
- Como se usa en este documento y, a menos que se indique lo contrario, los términos "controlar", "manejar" y "administrar" abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno específico en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o el trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha sufrido la enfermedad o el trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o el trastorno, o el cambio en la forma en que un paciente responde a la enfermedad o el trastorno.
- Debe entenderse que los compuestos proporcionados en este documento pueden contener centros quirales. Dichos centros quirales pueden tener la configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, o pueden ser mezclas estereoisoméricas o diastereoméricas. Como tal, cualquier experto en la materia reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que sufren epimerización in vivo, a la administración del compuesto en su forma (S).
- Como se usa en el presente documento, sustancialmente puro significa suficientemente homogéneo para parecer libre de impurezas fácilmente detectables según lo determinado por los métodos estándar de análisis, como la cromatografía en capa fina (TLC), la electroforesis en gel, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la espectrometría de masas (MS), utilizadas por los expertos en la materia para evaluar dicha pureza, o suficientemente puro de modo que una purificación adicional no altere de manera detectable las propiedades físicas y químicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. Los expertos en la técnica conocen métodos para la purificación de los compuestos para producir compuestos sustancialmente químicamente puros. Sin embargo, un compuesto sustancialmente químicamente puro puede ser una mezcla de estereoisómeros. En tales casos, la purificación adicional podría aumentar la actividad específica del compuesto. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) se pueden preparar usando sintonones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, como la HPLC de inversa fase. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. Asimismo, también se pretenden incluir todas las formas tautoméricas.
- En ciertas realizaciones, el compuesto usado en los métodos proporcionados en este documento es "estereoquímicamente puro". Un compuesto es estereoquímicamente puro o tiene un nivel de pureza estereoquímica que los expertos en la técnica reconocerían como "puro". En ciertas realizaciones, "estereoquímicamente puro" designa a un compuesto que está sustancialmente libre de isómeros alternativos. En realizaciones particulares, el compuesto es 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% libre de otros isómeros.
- Como se usa en el presente documento, "terapia para la enfermedad hepática" se refiere a un tratamiento con cualquier medicamento conocido, disponible en el mercado y que se está desarrollando para el tratamiento de la enfermedad hepática. Por ejemplo, la terapia de hipertensión portal se refiere al tratamiento del paciente con

medicamentos disponibles en el mercado para el tratamiento de la hipertensión portal. Varios medicamentos ejemplares se describen en la sección "Terapia de combinación" infra.

5 Como se usa en este documento, "terapia para la enfermedad hepática crónica" se refiere a un tratamiento con cualquier medicamento conocido, disponible en el mercado y que se está desarrollando para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica. Por ejemplo, la terapia para la hipertensión portal se refiere al tratamiento del paciente con medicamentos disponibles en el mercado para el tratamiento de la hipertensión portal. Varios medicamentos ejemplares se describen en la sección sobre "Terapia de combinación" infra.

10 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" significa cualquier manera en la que uno o más de los síntomas de una enfermedad o trastorno se mejoran o se alteran de manera beneficiosa. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones de la presente memoria, como el uso para tratar una enfermedad hepática.

Como se usa en este documento, "mitigar" significa la reducción o eliminación de los síntomas. Mitigar también significa la reducción de la gravedad o la progresión retrasada de la enfermedad o la alteración beneficiosa.

15 Como se usa en el presente documento, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que pueda atribuirse o asociarse con la administración de la composición.

20 Como se usa en el presente documento, "pacientes que han fallado en la terapia" se refiere a la población de pacientes descrita en otra parte del presente documento e incluye pacientes que han sido tratados previamente por una enfermedad hepática con cualquiera de los medicamentos disponibles actualmente en el mercado y que tampoco respondieron a la terapia (usado como sinónimo en el presente documento con "terapia fallida"), que no pudieron tolerar la terapia o para quienes la terapia estaba médicamente contraindicada. Por ejemplo, la respuesta al tratamiento de la hipertensión portal en pacientes cuya presión portal está entre 6 y 10 mm Hg se define como una reducción del 10 por ciento o más en la presión portal del valor de la presión portal inicial en un paciente con hipertensión portal. Los pacientes que no logran una reducción del 10 por ciento o más en la presión portal del valor de la presión portal basal son pacientes que se clasifican médicamente como pacientes que no respondieron a la terapia. En pacientes con presión portal mayor de 12 mmHg, la respuesta se define como una reducción por debajo de 12 mmHg o una reducción del 20 por ciento o más de la presión portal inicial del paciente. Los pacientes que no logran lo mencionado anteriormente se consideran fracasos del tratamiento.

30 La terapia para la hipertensión portal está contraindicada para algunos pacientes. Por ejemplo, el tratamiento de la hipertensión portal con betabloqueantes no selectivos en pacientes que también tienen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o bradicardia sinusal y bloqueo AV parcial (prolongación de la conducción eléctrica en el corazón) está médicamente contraindicado.

35 La terapia para la hipertensión portal no es tolerada por algunos pacientes debido al desarrollo de efectos secundarios indeseables tal como los entienden los expertos en la materia. La incapacidad para tolerar la terapia puede incluir, entre otros, debilidad, falta de aliento y fatiga.

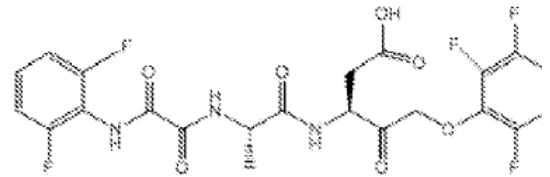
40 Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación" se refiere al uso de más de una terapia (por ejemplo, un inhibidor de caspasa y otros agentes). El uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en que las terapias (por ejemplo, un inhibidor de caspasa y otros agentes) se administran a un sujeto con un trastorno. Se puede administrar una primera terapia (p. ej., un inhibidor de caspasa y otros agentes) antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas) antes, concomitantemente con o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas) después de la administración de otra terapia (por ejemplo, un inhibidor de caspasa y otros agentes) a un sujeto con un trastorno.

50 Como se usa en el presente documento, el término "sinérgico" se refiere a una combinación de un inhibidor de caspasa con otro agente, que es más eficaz que los efectos aditivos de la administración de los dos compuestos como monoterapias. Un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, un inhibidor de caspasa y otro agente) permite el uso de dosis más bajas de una o más de las terapias y/o la administración menos frecuente de las terapias a un sujeto con un trastorno. La capacidad de utilizar dosis más bajas de una terapia (por ejemplo, un inhibidor de caspasa y otro agente) y/o administrar la terapia con menos frecuencia reduce la toxicidad asociada con la administración de la terapia a un sujeto sin reducir la eficacia de la terapia en el prevención o tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar como resultado una eficacia mejorada de los agentes en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, un efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, un inhibidor de caspasa y otro agente) puede evitar o reducir los efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquiera de las terapias sola.

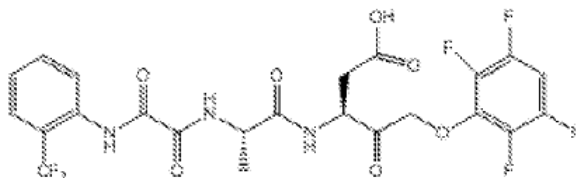
5.2. Compuestos para usar en los métodos

5 Varios inhibidores de caspasa que pueden usarse en los métodos proporcionados en este documento se han descrito en la bibliografía. Linton describe ciertos inhibidores de caspasa ejemplares para su uso en los métodos en Current Topics in Medicinal Chemistry, (2005) 5: 1-20; y Linton et al. en J. Med. Chem., 2005, 11, 295-322 295, patente de EE. UU. No. 7.351.702; 7.410.956; 7.443.790; 7.553.852; 7.652.153; 7.612.091; 7.807.659; 7.857.712; 7.960.415; 8.071.618; 7.074.782; 7.053.057; 6.689.784; 6.632.962; 6.559.304; 6.201.118; 6.800.619; 6.197.750; 6.544.951; 6.790.989; 7.053.056; 7.183.260; 7.692.038. y las solicitudes internacionales nos. WO 2006/017295; WO 2005/021516; WO 04/002961; WO 02/085899; WO 02/094263 y WO 01/094351.

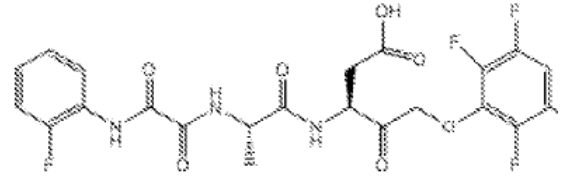
En un ejemplo, el inhibidor de caspasa para usar en los métodos proporcionados en este documento se selecciona de:



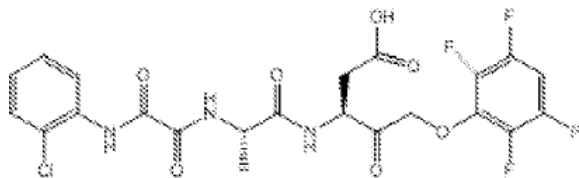
BDN7334



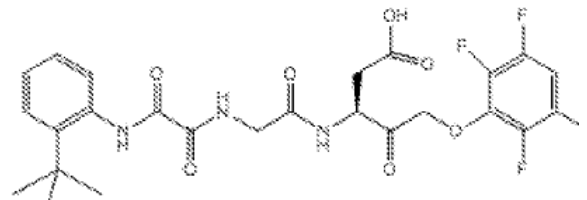
BDN6734



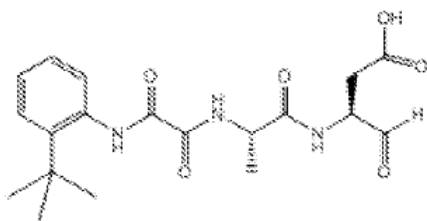
CTS6814



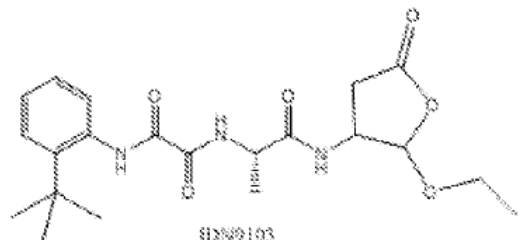
BDN7568



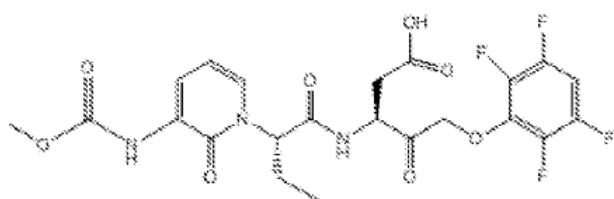
CTS2801



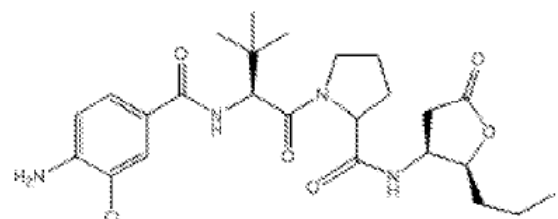
BDN8126



BDN9103



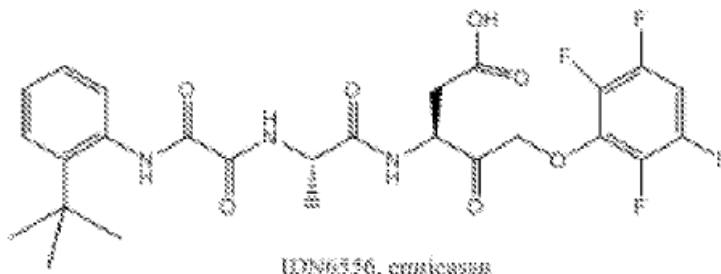
VX-166



VX-765, Schusterman

o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En un ejemplo, el derivado farmacéuticamente aceptable es una sal farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el inhibidor de caspasa para usar en los métodos proporcionados en este documento se selecciona de:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos ejemplos, se puede usar más de un inhibidor de caspasa de forma secuencial o simultánea en los métodos proporcionados en este documento.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento tienen eficacia en modelos de enfermedad hepática después de la administración oral de 0,001 a 1000 mg/kg. En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento tienen eficacia en modelos de enfermedad hepática después de la administración oral de 0,01 a 100 mg/kg.

5.3. Métodos de tratamiento

15 Los usos de la presente invención son para reducir la hipertensión portal asociada con la enfermedad hepática crónica. En una realización, los métodos son para la reducción de la cirrosis. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los inhibidores de caspasa utilizados en los métodos descritos en este documento actúan inhibiendo la apoptosis y/o la inflamación y la generación y señalización de citocinas vasoactivas que afectan al hígado y al sistema vascular intestinal que conduce a la hipertensión portal.

20 En una realización, la enfermedad hepática crónica es un trastorno que resulta de una lesión en el hígado. En una realización, la lesión del hígado está causada por toxinas, incluido el alcohol, algunas drogas y la acumulación anormal de sustancias normales en la sangre. En otra realización, la lesión hepática crónica está causada por una infección o por un trastorno autoinmune. En ciertas realizaciones, se desconoce la causa exacta de la lesión.

25 En una realización, la enfermedad hepática crónica incluye cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis, que incluye hepatitis viral y alcohólica, cirrosis biliar primaria (PBC) y colangitis esclerosante primaria (PSC). En una realización, la enfermedad hepática crónica se manifiesta por afecciones conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen hipertensión portal, enzimas hepáticas elevadas (por ejemplo, ALT y AST), fosfatasa alcalina (ALP), bilirrubina elevada, evidencia patológica de cirrosis, esteatosis (hígado graso) o fibrosis.

30 En una realización, la enfermedad hepática crónica se manifiesta por afecciones conocidas por los expertos en la técnica que incluyen presión portal hepática elevada, enzimas hepáticas elevadas (por ejemplo, ALT, AST), evidencia histológica de daño hepático y cirrosis.

35 Los usos proporcionados en este documento son para tratar la hipertensión portal. Los síntomas de la hipertensión portal pueden incluir esplenomegalia, pequeñas venas en forma de araña en la piel, sangrado gastrointestinal marcado por heces negras alquitranadas o sangre en las heces, ascitis (acumulación de líquido en la cavidad abdominal), encefalopatía, araña angiomas (una arteriola central desde la cual se irradian numerosos vasos pequeños ramificados). Los síntomas de la hipertensión portal pueden variar, según la gravedad y los individuos. En ciertas realizaciones, la hipertensión portal leve especificada entre 6 y 10 mmHg puede no presentar ningún síntoma en absoluto. Los niveles moderados de hipertensión portal están entre 10 y 12 mmHg y la hipertensión portal severa se clasifica como mayor o igual a 12 mmHg. Los métodos para medir la hipertensión portal son bastante conocidos en la técnica (véase Berzigotti, A. et al. Assessing portal hypertension in liver diseases, Expert Reviews Gastroenterol. Hepatol. 2013; 7:141-155. y Koh, C. et al. Approach to the diagnosis of portal hypertension. Clinical Liver Disease 2012; 1: 133-135. En una realización, el nivel elevado de presión portal clínicamente definido se reduce en al menos 95%, al menos 90%, al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% o al menos 1%.

45 En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la hipertensión portal para pacientes que han fallado en la terapia. Bari, K et al. describen métodos ejemplares de tratamiento de la hipertensión portal. Treatment of

portal hypertension. *World J. Gastroenterology* 2012; 18: 1166-1175. y Giannelli, V. et al. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Annal. Gastroenterology* 2014; 27: 20-26.

En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente que interrumpió la terapia para la hipertensión portal debido a uno o más eventos adversos asociados con la terapia. Aproximadamente el 15% de los pacientes interrumpen la terapia de primera línea común con betabloqueantes no selectivos (NSBB) debido a los efectos secundarios que incluyen fatiga, debilidad y falta de aliento. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente en el que la terapia actual no está indicada. Por ejemplo, ciertos pacientes tienen una contraindicación absoluta o relativa para la terapia. Las contraindicaciones incluyen, entre otras, ciertas enfermedades cardiovasculares y diversas enfermedades respiratorias. Aproximadamente el 15% de los pacientes adicionales tienen una contraindicación absoluta o relativa a la terapia con NSBB.

En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la hipertensión portal con una combinación de tratamientos actuales disponibles comercialmente para la hipertensión portal y un inhibidor de caspasa. Bari, K et al. describen métodos ejemplares de tratamiento de la hipertensión portal. *Treatment of portal hypertension. World J. Gastroenterology* 2012;18:1166-1175, y Giannelli, V. et al. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Annal. Gastroenterology* 2014;27:20-26.

En una realización, los métodos pueden reducir el nivel elevado de enzima hepática, como los niveles de ALT y AST. Los métodos para medir el nivel de enzimas hepáticas elevadas son bastante conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Jeong S. Y. et al. Sandwich ELISA for measurement of cytosolic aspartate aminotransferase in sera from patients with liver diseases, *Clin Chem.*, 2003; 49 (5): 826 9 y Burin des Roziers N. et al. A microtiter plate assay for measurement of serum alanine aminotransferase in blood donors, *Transfusion.*, 1995; 35 (4): 331 4). En una realización, el nivel elevado de una o más enzimas hepáticas, como ALT o AST, o la cantidad total de enzimas hepáticas elevadas se reduce en más de aproximadamente 90% o más de 95%. En una realización, el nivel elevado de una o más enzimas hepáticas, tales como los niveles elevados de ALT o AST, o la cantidad total de enzimas hepáticas elevadas se reduce en al menos 95%, al menos 90%, al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% o al menos 1%.

En una realización, el método es para tratar la cirrosis. En algunas realizaciones, el método para tratar la cirrosis reduce aún más los síntomas asociados con la cirrosis. En ciertas realizaciones, los síntomas de la cirrosis pueden incluir hipertensión portal, función nerviosa anormal, ascitis (acumulación de líquido en la cavidad abdominal), agrandamiento de los senos en los hombres, tos o vómitos de sangre, rizado de los dedos (contractura de Dupuytren de las palmas), cálculos biliares, pérdida de cabello, picazón, ictericia, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, pérdida muscular, falta de apetito, enrojecimiento de las palmas, agrandamiento de las glándulas salivales en las mejillas, encogimiento de los testículos, pequeñas venas en forma de araña en la piel, debilidad, pérdida de peso, angiomas de araña (una arteriola central desde la cual se irradian numerosos vasos pequeños ramificados), encefalopatía y asterixis (temblor de aleteo). Los síntomas de la cirrosis pueden variar. La cirrosis se define como compensada o descompensada y se clasifica adicionalmente utilizando el llamado sistema Child-Pugh, que es bastante conocido por los expertos en la materia. Los pacientes con cirrosis se clasifican en función de ciertos parámetros clínicos. Child Pugh A es compensado y puede mostrar síntomas obvios mínimos. Los pacientes clasificados como Child Pugh B o Child Pugh C están descompensados y pueden presentar síntomas externos como ascitis.

En otras realizaciones, las causas de la cirrosis incluyen hepatitis inducida por cualquier causa, depósitos excesivos de grasa, virus (p. ej., VHC y VHB), uso de ciertos medicamentos, exposición química, obstrucción del conducto biliar, enfermedades autoinmunes, obstrucción de la salida de sangre del hígado (es decir, síndrome de Budd-Chiari), trastornos del corazón y los vasos sanguíneos, deficiencia de alfa 1 -antitripsina, niveles altos de galactosa en sangre, niveles altos de tirosina en sangre, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, diabetes, desnutrición, acumulación hereditaria de demasiado cobre (enfermedad de Wilson) o hierro (hemocromatosis). En una realización, la causa de la cirrosis es el abuso de alcohol.

En una realización, la cirrosis se caracteriza patológicamente por la pérdida de la arquitectura lobular microscópica normal y la regeneración nodular. Los métodos para medir la extensión de la cirrosis son bastante conocidos en la técnica. Por ejemplo, la medición de la existencia de cirrosis la determina un patólogo clínico a través del examen histológico de muestras de biopsia hepática tomadas del hígado del paciente cirrótico.

En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la cirrosis con una combinación de tratamientos actuales disponibles comercialmente o experimentales para la hipertensión portal y un inhibidor de caspasa. Bari, K et al. describen métodos ejemplares de tratamiento de la hipertensión portal en *Treatment of portal hypertension. World J. Gastroenterology* 2012;18:1166-1175 y Giannelli, V. et al. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Annal. Gastroenterology* 2014;27:20-26. Los compuestos ejemplares y las terapias experimentales actuales para el tratamiento de la hipertensión portal incluyen propranolol, nadolol, carvedilol y análogos o derivados de los mismos, tal como entienden los expertos en la materia. Los compuestos ejemplares y las terapias experimentales actuales para el tratamiento de la cirrosis incluyen Simtuzumab (GS-6624) de Gilead, Sorafenib de Bayer y Onyx, Serelaxin

(RLX030) de Norvartis, Timolol, NCX-1000, Terlipressin, NGM282 de NGM Biopharmaceuticals, LUM001, de Lumena Pharmaceuticals y sus análogos o derivados, tal como los entienden los expertos en la materia.

En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la cirrosis con una combinación de tratamientos actuales disponibles comercialmente o experimentales para la hipertensión portal y un inhibidor de la caspasa. Bari, K et al. describen métodos ejemplares de tratamiento de la hipertensión portal en Treatment of portal hypertension. World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175 y Giannelli, V. et al. Beta-blockers in liver cirrhosis. Annal. Gastroenterology 2014;27:20-26. Los compuestos ejemplares y las terapias experimentales actuales para el tratamiento de la hipertensión portal incluyen Propranolol ((RS)-1-(1-metiletilamino)-3-(1-naftiloxi)propan-2-ol), Nadolol ((2R*,3S*)-5-(((2R*)-3-(terc-butilamino)-2-hidroxiopropil]oxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2,3-diol), Carvedilol ((±)-[3-(9H-carbazol-4-iloxi)-2-hidroxiopropil] [2-(2-metoxifenoxi)etil]amina) y análogos o derivados de los mismos tal como entienden los expertos en la materia. Los compuestos ejemplares y las terapias experimentales actuales para el tratamiento de la cirrosis incluyen anticuerpos monoclonales como el anticuerpo monoclonal humanizado Simtuzumab (GS-6624, que se une a la enzima tipo lisil oxidasa 2 (LOXL2) y puede actuar como inmunomodulador) por Gilead, Sorafenib (4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metil-piridina-2-carboxamida) de Bayer y Onyx, hormonas como la serelaxina (RLX030, una forma recombinante de la relaxina-2 humana representada por la secuencia L-Serina, L-α-aspartil-L-seril-L-triptofil-L-metionil-L-α-glutamil-L-α-glutamil-L-valil-isoleucil-L-lisil-L-leucil-L-cisteinilglicil-L-arginil-L-α-glutamil-L-leucil-L-valil-L-arginil-L-alanil-L-glutaminil-L-isoleucil-L-alanil-L-isoleucil-L-cisteinilglicil-L-metionil-L-seril-L-treonil-L-triptofil-, cíclico (11 → 11'), (23 → 24') - bis(disulfuro) con 5-oxo-L-prolil-L-leucil-L-tirosil-L-seril-L-alanil-L-leucil-L-alanil-L-asparaginil-L-lisil-L-cisteinil-L-cisteinil-L-histidil-L-valilglicil-L-cisteinil-L-treonil-L-lisil-L-arginil-L-seril-L-leucil-L-alanil-L-arginil-L-fenilalanil-L-cisteína cíclica (10'→15')-disulfuro) de Norvartis, Timolol ((S)-1-(terc-butilamino)-3-[(4-morfolin-4-il-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]propan-2-ol), NCX-1000 (descrito, por ejemplo, por Fiorucci et al. en Cardiovasc Drug Rev. 2004 Summer; 22 (2): 135-46), Terlipresina (1-[[[(4R,7S,10S,13S,16S,19R)-19-[[[(aminoacetil)amino]acetil]amino]-7-(2-amino-2-oxoetil)-10-(3-amino-3-oxopropil)-13-bencil-16-(4-hidroxibencil)-6,9,12,15,18-pentaoxo-1,2-ditia-5,8,11,14,17-pentaazacicloicosan-4-il]carbonil]-L-prolil-N-(2-amino-2-oxoetil)-L-lisinamida), NGM282, un análogo modificado del factor de crecimiento de fibroblastos (véase, por ejemplo, Rossi et al., Journal of Hepatology, Volumen 60, Número 1, Suplemento, Página S533, abril de 2014), LUM001 (véase, por ejemplo, las Solicitudes de Patente de Estados Unidos Nos. 20130338093; 20130109671; 20130108573 y 20130034536), y análogos o derivados de los mismos tal como los entienden los expertos en la materia.

En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la cirrosis con una combinación de tratamientos actualmente experimentales para la hipertensión portal y un inhibidor de la caspasa. Treatment of portal hypertension. World J. Gastroenterology 2012;18:1166-1175 . y Giannelli, V. et al. Beta-blockers in liver cirrhosis. Annal Gastroenterology 2014; 27: 20-26.

En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (PBC). La cirrosis biliar primaria comienza con la inflamación de los conductos biliares dentro del hígado. La inflamación bloquea el flujo de bilis fuera del hígado; por lo tanto, la bilis permanece en las células del hígado o se extiende al torrente sanguíneo. A medida que la inflamación se extiende desde los conductos biliares al resto del hígado, se desarrolla una red de tejido cicatricial en todo el hígado. La hipertensión portal es una complicación común en la PBC. En una realización, los métodos son para el tratamiento de la PBC en mujeres de 35 a 60 años. En ciertas realizaciones, la PBC está causada por algún trastorno autoinmune. Los usos proporcionados en el presente documento son útiles para tratar uno o más de los síntomas antes mencionados de cirrosis biliar primaria.

En ciertas realizaciones, los métodos son para el tratamiento de la colangitis esclerosante primaria (PSC). La colangitis esclerosante primaria se caracteriza por colestasis crónica que se asocia con inflamación crónica y apoptosis en el tracto biliar en el hígado. Esta condición crónica puede conducir a cirrosis y cáncer en pacientes. La etiología de la PSC no se comprende bien y actualmente no existe una terapia médica efectiva. En una realización, los métodos son para el tratamiento de la PSC. La hipertensión portal es una complicación común en la PSC. En una realización, la colangitis esclerosante primaria ocurre en asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal. Los usos proporcionados en este documento son útiles para tratar uno o más de los síntomas antes mencionados de colangitis esclerosante primaria.

La apoptosis ocurre principalmente a través de dos vías de señalización: una vía extrínseca mediada por receptores de muerte o una vía intrínseca mediada por mitocondrias. La vía extrínseca se origina en la membrana plasmática luego del compromiso de una familia de receptores de citocinas llamados receptores de muerte (como el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNF-R1), Fas/CD95 y los receptores de ligando inductores de apoptosis inductores de la apoptosis tumoral 1 y 2 (TRAIL-R1 y TRAIL-R2) por sus ligandos afines (TNF-, ligando Fas (FasL)/CD95L, TRAIL). Véase, Guicciardi et al. Gut, 2005: 54, 1024-1033 y Ghavami et al. Med. Sci. Monit, 2005: 11 (11): RA337-345. Como se muestra por Mookerjee et al. en Gut 2003; 52: 1182-1187, TNF-α puede mediar la hipertensión portal en pacientes.

Como sabe cualquier experto en la materia, las citocinas interleuquinas 1 beta, (IL-1β) e interleucina 18 (IL-18) median la inflamación en el hígado y están relacionadas con la enfermedad hepática crónica. Por lo tanto, la prevención o supresión de la inflamación en el hígado es un componente en el tratamiento de la enfermedad hepática crónica. IL-1 β e IL-18 requieren la acción de caspasas para activar sus actividades inflamatorias

individuales a partir de sus respectivas proteínas precursoras, pro-IL1 beta y pro-IL-18. Las proteínas precursoras pro-IL1 beta y pro-IL-18 carecen de actividad inflamatoria. Sin limitarse a ninguna teoría particular, se cree que en ciertas realizaciones, la prevención o supresión de la inflamación excesiva en el hígado por los compuestos proporcionados en el presente documento contribuye a reducir el daño hepático asociado con la enfermedad hepática crónica. Como se muestra por Buck, M et al. en *Hepatology* 2014; 59: 1052-1059, IL1- β puede mediar en la hipertensión portal en pacientes.

5.4. Preparación de los compuestos.

Los compuestos para usar en los métodos descritos en este documento pueden prepararse usando procedimientos sintéticos de rutina. Los procedimientos ejemplares para la preparación de inhibidores de caspasa usados en el presente documento se describen en (los documentos 6.197.750; 6.544.951; 6.790.989; 7.053.056; 7.183.260; 7.692.038, y en Linton S. y col. *J. Med Chem.* 2005; 48: 6779, Ueno H. y col. *Biorg Medicina. Chem Lett.* 2009; 19, 199-102. Un método ejemplar para la preparación de emricasan se describe en el Ejemplo 1.

5.5. Formulación de composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en el presente documento que son útiles en el tratamiento de la hipertensión portal asociada con enfermedades hepáticas crónicas y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos se formulan en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como soluciones, suspensiones, tabletas, tabletas dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para la administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para la administración parenteral, así como por preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. En una realización, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bastante conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20 ed., Mack Publishing, Easton PA (2000)).

En las composiciones, las concentraciones efectivas de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. Los compuestos pueden derivatizarse como las sales, ésteres, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes antes de la formulación, como se describió anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son efectivas para la administración de una cantidad, después de la administración, que trata, previene o mejora uno o más de los síntomas de enfermedades hepáticas.

En una realización, las composiciones se formulan para una administración de dosis única. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, se suspende, se dispersa o se mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración efectiva tal que la condición tratada se alivie o mejore. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen cualquiera de dichos vehículos conocidos por los expertos en la materia como adecuados para el modo particular de administración.

Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo en la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos. Las suspensiones de liposomas, incluidos los liposomas dirigidos a tejidos, tales como los liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuados como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se conoce en la técnica. Brevemente, los liposomas tales como las vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidil serina cerebral (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado en este documento en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que carece de cationes divalentes y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y luego se resuspenden en PBS.

El compuesto activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva se puede determinar empíricamente probando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* conocidos en la técnica y luego extrapolando a partir de los mismos las dosis para humanos.

La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación y la cantidad administrada, así como otros factores conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la cantidad que se entrega es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de las enfermedades hepáticas.

En una realización, una dosificación terapéuticamente efectiva debería producir una concentración sérica de un ingrediente activo de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 50-100 μ g/ml, de aproximadamente 0,5 ng/ml a aproximadamente 80 μ g/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 60 μ g/ml, de aproximadamente 5

5 ng/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 5 ng/ml a aproximadamente 40 µg/ml, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 35 µg/ml, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 25 µg/ml, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, de aproximadamente 25 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, de aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 5 µg/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 5 µg/ml, de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 5 µg/ml, de aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 5 µg/ml, de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 5 µg/ml, de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0,1 ng/ml a aproximadamente 5 ng/ml, de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml o de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas en ciertas realizaciones deben proporcionar una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 1000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 500 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 250 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 200 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,005 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,02 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día.

30 Las formas farmacéuticas unitarias de dosificación se preparan para proporcionar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, y de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo esencial o una combinación de ingredientes esenciales por forma de unidad de dosificación.

40 El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en varias dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad que se está tratando y puede ser determinada empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de datos de prueba in vivo o in vitro. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en este documento son solo a modo de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

45 Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, bases y ésteres, sales, ésteres, hidratos, solvatos y formas de profármacos. El derivado se selecciona de modo que sus propiedades farmacocinéticas sean superiores al compuesto neutro correspondiente.

50 Por lo tanto, las concentraciones o cantidades efectivas de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se mezclan con un portador o vehículo farmacéutico adecuado para la administración sistémica, tópica o local para formar composiciones farmacéuticas. Los compuestos se incluyen en una cantidad efectiva para mejorar uno o más síntomas o para tratar o prevenir enfermedades hepáticas. La concentración del compuesto activo en la composición dependerá de la absorción, inactivación, tasas de excreción del compuesto activo, el programa de dosificación, la cantidad administrada, la formulación particular, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

55 Se pretende que las composiciones se administren por una ruta adecuada, que incluye por vía oral, parenteral, rectal, tópica, local y por sonda nasogástrica u orogástrica. Para la administración oral, se pueden usar cápsulas y tabletas. Las composiciones están en forma líquida, semi-líquida o sólida y están formuladas de manera adecuada para cada vía de administración. En una realización, los modos de administración incluyen modos de administración parenteral y oral. En ciertas realizaciones, se contempla la administración oral.

60 Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicaciones parenterales, intradérmicas, subcutáneas o tópicas pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, como agua para inyección, solución

salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetil acetamida u otros solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis única o múltiple de vidrio, plástico u otro material adecuado.

En los casos en que los compuestos exhiben una solubilidad insuficiente, se pueden usar métodos para solubilizar compuestos. Dichos métodos son conocidos por los expertos en esta técnica e incluyen, entre otros, el uso de codisolventes, como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

Al mezclar o añadir el(los) compuesto(s), la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluido el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para su administración a seres humanos y animales en formas de dosificación unitarias, tales como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales y emulsiones de agua oleosa que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente activos terapéuticamente y sus derivados se formulan y administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosis unitarias, como se usan en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y empaquetadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas y tabletas o cápsulas empaquetadas individualmente. Las formas unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas empaquetadas en un único recipiente para ser administradas en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de tabletas o cápsulas o frascos de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

También se pueden hacer preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto proporcionado en el presente documento, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Los ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D(-)-3-hidroxi-butírico. Mientras que los polímeros como el etileno-acetato de vinilo y el ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando el compuesto encapsulado permanece en el cuerpo durante mucho tiempo, puede desnaturalizarse o agregarse como resultado de la exposición a la humedad a 37°C, lo que resulta en una pérdida de actividad biológica y posibles cambios en su estructura. Se pueden idear estrategias racionales para la estabilización dependiendo del mecanismo de acción involucrado. Por ejemplo, si se descubre que el mecanismo de agregación es la formación de enlaces S-S intermoleculares a través del intercambio de tiodisulfuro, la estabilización se puede lograr modificando los residuos de sulfhidrilo, liofilizando las soluciones ácidas, controlando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones matriciales poliméricas específicas.

Se pueden preparar formas de dosificación o composiciones que contienen ingrediente activo en el intervalo de 0,001% a 100% de ingrediente activo, de 0,002% a 100% de ingrediente activo, de 0,005% a 90% de ingrediente activo, de 0,01% a 100% de ingrediente activo, de 0,05% a 100% de ingrediente activo, de 0,05% a 90% de ingrediente activo, de 0,1% a 100% de ingrediente activo, de 0,1% a 1% de ingrediente activo, de 0,1% a 0,5% de ingrediente activo, de 1% a 100% de ingrediente activo, de 1% a 99% de ingrediente activo, de 1% a 98% de ingrediente activo, de 1% a 97% de ingrediente activo, de 1% a 96% de ingrediente activo, de 1% a 95% de ingrediente activo, de 5% a 95% de ingrediente activo, de 10% a 100% de ingrediente activo, de 10% a 95% de ingrediente activo, de 15% a 95% de ingrediente activo, de 20% a 95% de ingrediente activo, de 25% a 100% de ingrediente activo, de 50% a 100% de ingrediente activo, de 50% a 95% de ingrediente activo, de 60% a 95% de ingrediente activo o de 75% a 100% de ingrediente activo con respecto a un balance compuesto por un vehículo no tóxico. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina de sodio. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, tabletas, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida, tales como, entre otros, implantes

- y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etileno vinilo, polianhídridos, ácido poliglicocólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos para la preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la materia. Las composiciones contempladas pueden contener de 0,001% a 100% de ingrediente activo, en una realización o 75-95% de ingrediente activo.
- Los compuestos activos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con vehículos que protegen el compuesto contra la eliminación rápida en el cuerpo, como formulaciones de liberación prolongada o recubrimientos.
- Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades. Los compuestos proporcionados en el presente documento, o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en el presente documento, también pueden administrarse ventajosamente para fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general por su valor en el tratamiento de enfermedades hepáticas. Debe entenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en este documento.
- Composiciones para la administración oral.
- Las formas de dosificación farmacéutica oral son sólidas, están en gel o son líquidas. Las formas de dosificación sólidas son tabletas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los tipos de tabletas orales incluyen tabletas comprimidas, masticables y tabletas que pueden tener recubrimiento entérico, azúcar o película. Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina dura o blanda, mientras que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente o efervescente con la combinación de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.
- En ciertas realizaciones, las formulaciones son formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas o tabletas. Las tabletas, píldoras, cápsulas, trozos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un agente deslizante; un agente edulcorante; y un agente saborizante.
- Ejemplos de aglutinantes incluyen celulosa microcristalina, goma de tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, lycopodium y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los agentes deslizantes incluyen, entre otros, dióxido de silicio coloidal. Los agentes desintegrantes incluyen croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados aprobados, mezclas de los mismos; y colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina, y cualquier número de sabores secados por aspersión. Los agentes aromatizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, como, por ejemplo, menta y salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter de polioxietileno laural. Los recubrimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniada y ftalatos de acetato de celulosa. Los recubrimientos peliculares incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y acetato de celulosa ftalato.
- Si se desea la administración oral, el compuesto podría proporcionarse en una composición que lo proteja del ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y libere el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro ingrediente similar.
- Cuando la forma de la unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido como un aceite graso. Además, las formas de unidad de dosificación pueden contener otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos también se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, polvos, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y sabores.
- Los materiales activos también se pueden mezclar con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, como antiácidos, bloqueadores H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento. Se pueden incluir concentraciones más altas, hasta aproximadamente el 98% en peso del ingrediente activo.
- Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluidos en las tabletas son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Las tabletas con recubrimiento entérico, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o desintegran en los intestinos neutro o alcalino. Las tabletas recubiertas de azúcar son tabletas comprimidas a las

que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que se han recubierto con un polímero u otro recubrimiento adecuado. Las tabletas comprimidas múltiples son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente. Los agentes colorantes también pueden usarse en las formas de dosificación anteriores. Los agentes aromatizantes y edulcorantes se usan en tabletas comprimidas, recubiertas de azúcar, tabletas comprimidas y masticables múltiples. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas y pastillas masticables.

Las formas de dosificación oral líquida incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son de aceite en agua o de agua en aceite.

Los elixires son preparaciones transparentes, endulzadas, hidroalcohólicas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en elixires incluyen solventes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un conservante. Una emulsión es un sistema de dos fases en el que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en gránulos no fluorescentes, para reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes, para reconstituir en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono. Los agentes colorantes y aromatizantes se usan en todas las formas de dosificación anteriores.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de conservantes incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales como la sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietilén lauril éter. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados y sus mezclas. Los agentes aromatizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una agradable sensación de sabor.

Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, puede encapsularse en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medir fácilmente la administración.

Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto activo o la sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y otros vehículos similares, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cubiertas de cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen, entre otras, aquellas que contienen un compuesto proporcionado en este documento, un mono- o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, entre otros, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, como el hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, entre otras, soluciones alcohólicas acuosas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes utilizados en estas formulaciones son cualquier solvente miscible en agua farmacéuticamente aceptable que tenga uno o más grupos hidroxilo, incluyendo, entre otros, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, entre otros, di(alquil inferior)acetales de aldehídos de alquilo inferior tales como acetaldehído dietil acetal.

En todas las realizaciones, las formulaciones de tabletas y cápsulas pueden recubrirse como conocen los expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. Así, por ejemplo, se pueden recubrir con un recubrimiento convencional de digestión entérica, como fenilsalicilato, ceras y acetato ftalato de celulosa.

Inyectables, soluciones y emulsiones.

También se contempla en este documento la administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección, ya sea subcutánea, intramuscular o intravenosamente. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquidos antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, estabilizadores, potenciadores de la solubilidad y otros agentes similares, como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación sostenida, de modo que se mantenga un nivel constante de dosificación también se contempla en el presente documento. Brevemente, un compuesto proporcionado en este documento se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno de ionómero, gomas de epiclorhidrina de caucho butílico, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

La administración parenteral de las composiciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para la inyección, productos estériles solubles en seco, como polvos liofilizados, listos para combinarse con un disolvente justo antes del uso, incluidas tabletas hipodérmicas, suspensiones estériles listas para la inyección, productos estériles insolubles secos listos para ser combinados con un vehículo justo antes del uso y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen una solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS) y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y sus mezclas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en preparaciones parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de vehículos acuosos incluyen inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer con lactato. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní. Los agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas deben agregarse a las preparaciones parenterales envasadas en recipientes de dosis múltiples que incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres del ácido metil- y propil-hidroxi benzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Los tampones incluyen fosfato y citrato. Los antioxidantes incluyen bisulfato de sodio. Los anestésicos locales incluyen clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen polisorbato 80 (TWEEN® 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los vehículos farmacéuticos también incluyen alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajustar el pH.

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporcione una cantidad efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y el estado del paciente o animal como se conoce en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitarias se envasan en una ampolla, un vial o una jeringa con una aguja. Todas las preparaciones para la administración parenteral deben ser estériles, como es conocido y practicado en la técnica.

Ilustrativamente, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo es un modo efectivo de administración. Otra realización es una solución o suspensión estéril acuosa o aceitosa que contiene un material activo inyectado según sea necesario para producir el efecto farmacológico deseado.

- 5 Los inyectables están diseñados para la administración local y sistémica. En ciertas realizaciones, una dosis terapéuticamente efectiva se formula para contener una concentración de al menos aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, o más de 1% p/p del compuesto activo al tejido o tejidos tratados. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en varias dosis más pequeñas para administrar a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una
10 función del tejido a tratar y puede determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba in vivo o in vitro. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las
15 formulaciones, y que los intervalos de concentración establecidos en este documento son solo a modo de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

El compuesto puede suspenderse en forma micronizada u otra forma adecuada o puede derivatizarse para producir un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluido el modo previsto de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo
20 seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para mejorar los síntomas de la afección y puede determinarse empíricamente.

Polvos liofilizados

De interés en este documento también están los polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para su administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También se pueden reconstituir y formular como sólidos o geles.

- 25 El polvo liofilizado y estéril se prepara disolviendo un compuesto proporcionado en este documento, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en un disolvente adecuado. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o solución reconstituida, preparada a partir del polvo. Los excipientes que se pueden usar incluyen, entre otros, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente también puede contener un tampón, como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro tampón conocido por los expertos en la técnica a un pH aproximadamente neutro. La filtración estéril posterior de la solución seguida de la liofilización en condiciones estándar conocidas por los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. En general, la solución resultante se distribuirá en viales para liofilización. Cada vial contendrá una dosis única (10-1000 mg o 100-500 mg) o dosis múltiples del compuesto. El polvo liofilizado se puede almacenar en condiciones apropiadas, como a aproximadamente 4 grados Celsius a
35 temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación para uso en administración parenteral. Para la reconstitución, se agregan aproximadamente 1-50 mg, 5-35 mg o aproximadamente 9-30 mg de polvo liofilizado por ml de agua estéril u otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad puede determinarse empíricamente.

40 Administración tópica

Las mezclas tópicas se preparan como se describe para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, aerosoles, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para la administración
45 tópica.

Los compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. Nos. 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente el asma). Estas formulaciones para la administración al tracto respiratorio pueden estar en forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte como la lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación tendrán diámetros de menos de 50 micras o menos de 10 micras.

Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, como para la aplicación tópica en la piel y las membranas mucosas, como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación en el ojo o aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para el suministro transdérmico y también para la administración a los ojos o la mucosa, o para terapias de inhalación. También se pueden administrar soluciones nasales del compuesto activo solo o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, particularmente aquellas destinadas al uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01% - 10%, pH aproximadamente 5-7, con sales apropiadas.

Composiciones para otras vías de administración.

5 Otras vías de administración, como la aplicación tópica, parches transdérmicos y la administración rectal también se contemplan en el presente documento. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéutica para la administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y tabletas para un efecto sistémico. Los supositorios rectales se usan en el presente documento son cuerpos sólidos para la inserción en el recto que se funden o se ablandan a la temperatura corporal liberando uno o más ingredientes farmacológicos o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), gliceríngelatina, carbocera (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos. Se pueden usar combinaciones de las diversas bases.

15 Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales se pueden preparar por el método comprimido o por moldeo. En ciertas realizaciones, el peso de un supositorio rectal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Las tabletas y cápsulas para la administración rectal se fabrican utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos métodos que para las formulaciones para la administración oral.

Composiciones de liberación sostenida

20 Los ingredientes activos, tales como los compuestos proporcionados en la presente memoria, pueden administrarse por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración bastante conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, entre otros, los descritos en las patentes de EE. UU. Nos. 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358 y 6.699.500.

25 Dichas formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropilmetilcelulosa, otras matrices de polímeros, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas las descritas en el presente documento, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los ingredientes activos proporcionados en el presente documento. Por lo tanto, las composiciones proporcionadas abarcan formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración oral, tales como, pero sin limitación, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas que están adaptadas para la liberación controlada.

35 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la lograda por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada de diseño óptimo en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar la afección en un tiempo mínimo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen una actividad prolongada del fármaco, una frecuencia de dosificación reducida y un mayor cumplimiento del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al tiempo de inicio de acción u otras características, como los niveles sanguíneos del medicamento y, por lo tanto, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

45 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de medicamento (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y libera gradual y continuamente otras cantidades de medicamento para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de medicamento en el cuerpo, el medicamento debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de medicamento que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por varias condiciones que incluyen, entre otros, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

50 En ciertas realizaciones, el fármaco se puede administrar usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, se puede usar una bomba (véase, Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald y col., Surgery 88: 507 (1980); Saudek y col., N. Engl. J. Med. 321 :574 (1989)). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en un sujeto en un sitio apropiado determinado por un profesional experto, es decir, que requiera solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Langer analiza otros sistemas de liberación controlada en la revisión (Science 249: 1527-1533 (1990)). El ingrediente activo se puede dispersar en una matriz interna sólida, por ejemplo, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, cloruro de polivinilo

plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado, que está rodeado por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de ionómero de polietileno, cauchos de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El ingrediente activo luego se difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa de control de la velocidad de liberación. El porcentaje de ingrediente activo en tales composiciones parenterales depende en gran medida de la naturaleza específica de las mismas, así como de las necesidades del sujeto.

Formulaciones dirigidas

Los compuestos proporcionados en el presente documento, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden formularse para dirigirse a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto a tratar. Muchos de estos métodos de orientación son bastante conocidos por los expertos en la materia. Todos estos métodos de focalización se contemplan en este documento para su uso en las presentes composiciones. Para ejemplos no limitantes de métodos de reconocimiento, véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. 6.316.652. 6.274.552. 6.271.359. 6.253.872. 6.139.865. 6.131.570. 6.120.751. 6.071.495. 6.060.082. 6.048.736. 6.039.975. 6.004.534. 5.985.307. 5.972.366. 5.900.252. 5.840.674. 5.759.542 y 5.709.874.

En una realización, las suspensiones liposomales, incluidos los liposomas dirigidos a tejidos, tales como los liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuados como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.522.811. Brevemente, los liposomas tales como las vesículas multilamelares (MLV) se pueden formar secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidil serina cerebral (relación molar 7:3) en el interior de un matraz. Se agrega una solución de un compuesto proporcionado en este documento en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se sedimentan por centrifugación y luego se resuspenden en PBS.

Formas de dosificación y dosis unitarias

En la terapéutica humana, el médico determinará la posología que considere más apropiada de acuerdo con un tratamiento preventivo o curativo y de acuerdo con la edad, el peso, el estadio de la enfermedad y otros factores específicos del sujeto a tratar. Generalmente, las dosis son de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día para un adulto, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg por día o de aproximadamente 10 a 50 mg por día para un adulto. En ciertos ejemplos, las dosis son de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg por día o de 25 a 200 mg por día por adulto. También se contemplan tasas de dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg por día.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto o composición que será eficaz en la prevención o el tratamiento de la enfermedad hepática o uno o más de sus síntomas variará con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección, y la ruta por la cual se administra el ingrediente activo. La frecuencia y la dosis también variarán según los factores específicos de cada sujeto dependiendo de la terapia específica (p. ej., agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o afección, la ruta de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta y el historial médico pasado del sujeto. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba in vitro o de modelos animales.

Las dosis ejemplares de una composición incluyen cantidades de miligramos o microgramos del inhibidor de caspasas y por kilogramo de sujeto o peso de la muestra (por ejemplo, aproximadamente 10 microgramos por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo). En ciertas realizaciones, la dosis administrada a un sujeto está entre 0,20 mg/kg y 2,00 mg/kg, o entre 0,30 mg/kg y 1,50 mg/kg del peso corporal del sujeto.

En ciertos ejemplos, el intervalo de dosis diaria recomendada del inhibidor de caspasa descrito en este documento para las afecciones descritas en este documento se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg de cada uno de los inhibidores de caspasa y por día, administrado como una sola dosis diaria o dosis divididas a lo largo de un día. En una realización, la dosis diaria es administrada dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg por día, o incluso más específicamente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 100 mg por día. Para usos de la presente invención, la dosis diaria es de 10 a 150 mg al día. Puede ser necesario usar dosis del

ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en este documento en algunos casos, como será evidente para los expertos en la materia. Además, se observa que el experto ordinario clínico o el médico tratante sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

5 Diferentes cantidades terapéuticamente efectivas pueden ser aplicables para diferentes enfermedades y afecciones, como será fácilmente conocido por los expertos ordinarios en la materia. De manera similar, las cantidades
suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes
para reducir, los efectos adversos asociados con el compuesto descrito en el presente documento también están
10 abarcados por las cantidades de dosis descritas anteriormente y los programas de frecuencia de dosis. Además,
cuando a un sujeto se le administran múltiples dosis de un compuesto descrito en el presente documento, no todas
las dosis necesitan ser iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el
efecto profiláctico o terapéutico del compuesto o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que
experimenta un sujeto en particular.

15 En una realización, la dosificación de los compuestos descritos en este documento administrados para prevenir,
tratar, controlar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, 2
mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. En otra
realización, la dosificación de los compuestos proporcionados en el presente documento administrados para
prevenir, tratar, manejar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es una dosis unitaria
de 0,1 mg a 200 mg, 0,1 mg a 100 mg, 0,1 mg a 50 mg, 0,1 mg a 25 mg, 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a
20 10 mg, 0,1 mg a 7,5 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 a 2,5 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg,
0,25 mg a 7,5 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1
mg a 7,5 mg, 1 mg a 5 mg o 1 mg a 2,5 mg.

25 En ciertas realizaciones, el tratamiento o la prevención pueden iniciarse con una o más dosis de carga de un
inhibidor de caspasa proporcionado en este documento seguido de una o más dosis de mantenimiento. En tales
realizaciones, la dosis de carga puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg por
día, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg por día durante un día a cinco semanas. La dosis de
carga puede ser seguida por una o más dosis de mantenimiento. Cada mantenimiento puede ser,
independientemente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg por día, más específicamente, entre
aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg por día, o incluso más específicamente entre
30 aproximadamente 25 mg y aproximadamente 80 mg por día o entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 50
mg por día. Las dosis de mantenimiento pueden administrarse diariamente y pueden administrarse como dosis
únicas o como dosis divididas.

35 En ciertas realizaciones, se puede administrar una dosis de un inhibidor de caspasa proporcionado en este
documento para lograr una concentración en estado estacionario del ingrediente activo en sangre o suero del sujeto.
La concentración en estado estacionario puede determinarse mediante la medición de acuerdo con las técnicas
disponibles para los expertos o puede basarse en las características físicas del sujeto, como la altura, el peso y la
edad. En ciertas realizaciones, se administra una cantidad suficiente de un compuesto proporcionado en este
documento para lograr una concentración en estado estacionario en sangre o suero del sujeto de aproximadamente
40 300 a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/ml, o de
aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/ml. Las dosis de carga pueden administrarse para alcanzar
concentraciones sanguíneas o séricas en estado estacionario de aproximadamente 1200 a aproximadamente 8000
ng/ml, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng/ml durante uno a cinco días. Se pueden administrar
dosis de mantenimiento para lograr una concentración en estado estacionario en sangre o suero del sujeto de
aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/ml, o
de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/ml.

45 En ciertas realizaciones, la administración del mismo compuesto puede repetirse y las administraciones pueden
estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3
meses o 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico puede
repetirse y la administración puede estar separada por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30
días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

50 En ciertos aspectos, en este documento se proporcionan dosis unitarias que comprenden un compuesto, o un
derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma adecuada para la administración. Tales formas se
describen con detalle anteriormente. En ciertas realizaciones, la dosis unitaria comprende de 1 a 1000 mg, de 5 a
250 mg o de 10 a 50 mg de ingrediente activo. En realizaciones particulares, las dosis unitarias comprenden
aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 o 1000 mg de ingrediente activo. Dichas dosis unitarias
55 pueden prepararse de acuerdo con técnicas familiares para los expertos ordinarios en la materia.

Artículos de fabricación

Los compuestos se pueden empaquetar como artículos de fabricación que contienen material de embalaje, un
compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo provisto en este documento, que se usa para el

tratamiento de la hipertensión portal asociada con la enfermedad hepática crónica, y un prospecto que indica que el compuesto es para dicho uso.

Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de embalaje. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos son bastante conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses números 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéutico incluyen, entre otros, blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previsto. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en este documento.

10 Kit

Además se proporcionan kits para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad hepática. Los kits pueden incluir un inhibidor de caspasa o una composición del mismo e instrucciones que brindan información a un proveedor de atención médica sobre el uso para tratar o prevenir la enfermedad hepática. Las instrucciones se pueden proporcionar en forma impresa o en forma de un medio electrónico, como un CD o DVD, o en la forma de una dirección de sitio web donde se pueden obtener dichas instrucciones. Una dosis unitaria o una composición del mismo, o un inhibidor de caspasa o composición del mismo, puede incluir una dosis tal que cuando se administre a un sujeto, un nivel plasmático terapéutico o profilácticamente efectivo del compuesto o composición pueda mantenerse en el sujeto durante al menos 1 día. En algunas realizaciones, los compuestos o la composición pueden incluirse como composiciones farmacéuticas acuosas estériles o composiciones de polvo seco (por ejemplo, liofilizadas).

5.6. Evaluación de la actividad de los compuestos

La actividad biológica de los compuestos puede demostrarse mediante métodos conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Por ejemplo, como lo describe Abraldes, J. et al. *Animal models of portal hypertension*. *World J. Gastroenterology* 2006; 41: 6577-6584. Geerts, A. et al. *Comparison of three research models of portal hypertension in mice: macroscopic, histological and portal pressure evaluation*. *Int. J. Exp. Path.* 2008;89:251-263, y Guerra, R. et al. *A novel chronic cirrhosis TAA-induced model in rats*. *Braz. J. Vet. Pathol.* 2010;3:9-16.

Se pueden usar múltiples medidas de resultado en circulación y tejido para la evaluación. Una de ellas es la medición de los niveles de la enzima ALT del hígado en la sangre. Los niveles elevados de ALT se observan habitualmente en la sangre de pacientes que padecen una variedad de enfermedades hepáticas. La medición de ALT es una prueba de laboratorio clínico muy común y relevante para determinar el alcance de la enfermedad hepática en pacientes. Una segunda medida implica una evaluación macroscópica e histológica de la extensión de la enfermedad hepática. La histología a menudo se realiza en pacientes con enfermedad hepática avanzada para determinar el alcance de la enfermedad. La extensión de la enfermedad hepática se puede clasificar examinando muestras de hígado preparadas y evaluadas microscópicamente por Observadores Expertos. En cierta realización, la lesión hepática puede ser lo suficientemente grave como para causar mortalidad. En cierta realización, los compuestos en el presente documento protegen contra la lesión hepática inducida según lo determinado por estos parámetros.

5.7. Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, los inhibidores de caspasa proporcionados en el presente documento se administran en combinación con uno o más agentes conocidos para tratar la hipertensión portal y/o la cirrosis. En ciertas realizaciones, las dosis inferiores a las que se han utilizado o se están utilizando actualmente para tratar las terapias combinadas de hipertensión portal y/o cirrosis proporcionadas en el presente documento. Para aquellos agentes que están aprobados para uso clínico, las dosis recomendadas se describen, por ejemplo, en Hardman et al., eds., 1996, *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics* 9ª Ed, Mc-Graw-Hill, Nueva York; Physician's Desk Reference (PDR) 57ª Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Las dosis administradas dependerán de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona ordinaria que administra o supervisa la administración de las composiciones.

En diversas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran con menos de 5 minutos de diferencia, menos de 30 minutos de diferencia, 1 hora de diferencia, aproximadamente 1 hora de diferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de diferencia, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de diferencia, con una separación de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, con una separación de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas, con una separación de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas, con una separación de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas, con una separación de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas, con una separación de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas, con una separación de aproximadamente 9

horas a aproximadamente 10 horas, una separación de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas, una separación de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas, una separación de aproximadamente 12 horas a 18 horas, de 18 horas a 24 horas de diferencia, de 24 horas a 36 horas de diferencia, de 36 horas a 48 horas de diferencia, de 48 horas a 52 horas de diferencia, de 52 horas a 60 horas de diferencia, de 60 horas a 72 horas de diferencia, de 72 horas a 84 horas de diferencia, de 84 horas a 96 horas de diferencia, o una separación de 96 horas a 120 horas. En ciertas realizaciones, se administran dos o más terapias dentro de la misma visita del paciente.

En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento y opcionalmente un agente adicional se administran a un paciente, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano, en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden actuar junto con el otro agente para proporcionar un beneficio mayor que si fueran administrados de otra manera. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes momentos; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deben administrarse lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. En una realización, los compuestos proporcionados en este documento y opcionalmente un agente adicional ejercen su efecto en momentos que se solapan. Cada compuesto puede administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier ruta adecuada. En otras realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran antes, simultáneamente o después de la administración del primer compuesto.

Los compuestos inhibidores de caspasa proporcionados en el presente documento y opcionalmente uno o más agentes adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. En una realización, los compuestos inhibidores de caspasa proporcionados en este documento pueden actuar de forma aditiva o sinérgica con otro agente. En una realización, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran simultáneamente, opcionalmente con otro agente, con la misma composición farmacéutica. En otra realización, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran simultáneamente, opcionalmente con otro agente, en composiciones farmacéuticas separadas. En otra realización más, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran con otro agente, antes o después de la administración del tercer agente. También se contempla la administración de los compuestos proporcionados en este documento por la misma o diferentes vías de administración, por ejemplo, oral y parenteral.

En ciertas realizaciones, los agentes adicionales administrados en combinación con inhibidores de caspasa de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento pueden incluir productos utilizados actualmente en el tratamiento de pacientes con hipertensión portal: propranolol, nadolol, carvedilol y análogos o derivados de los mismos, tal como entienden los expertos ordinarios en la técnica.

En ciertas realizaciones, los agentes adicionales administrados en combinación con inhibidores de caspasa de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento pueden incluir cualquier compuesto actualmente en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de hipertensión portal y/o cirrosis: Simtuzumab (GS-6624) de Gilead, Sorafenib de Bayer y Onyx, Serelaxin (RLX030) de Novartis, Timolol, NCX-1000, Terlipressin, NGM282, LUM001, y análogos o derivados de los mismos según lo entienden los expertos en la materia.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también se pueden administrar en combinación con antibióticos, compuestos antivirales, agentes antifúngicos u otros agentes farmacéuticos administrados para el tratamiento de infecciones: rifaximina, neomicina, cefotaximina, ciprofloxacina, norfloxacina, lactulosa y análogos o derivados de los mismos, tal como los entienden los expertos en la materia.

6. Ejemplos

Ejemplo 1.

Emricasan se preparó como se describe en Linton S. et al. J. Med Chem. 2005;48:6779.

45 Parte A: 2-[N-(2-terc-butilfenilamino)]-2-oxoacetato de metilo

Una solución de 2-terc-butilanilina (57 ml, 54,5 g, 366 mmol), trietilamina (56 ml, 402 mmol) y cloruro de metileno (370 ml) se enfrió a 0°C (baño de hielo) y se agitó bajo nitrógeno. Se cargó un embudo de adición con 2-cloro-2-oxoacetato de metilo (50 g, 408 mmol) que luego se añadió gota a gota durante 20 minutos a la solución agitada causando una exotermia significativa. Después de completar la adición, la suspensión resultante se agitó durante 1 hora. La suspensión se concentró al vacío, que luego se recogió en acetato de etilo y se repartió con agua. La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se extrajeron luego con bisulfato de potasio acuoso al 5%, seguido de cloruro de sodio saturado, y luego se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se secó luego durante la noche, luego se recristalizó en hexanos/tolueno 3:1 (dos cultivos) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (60,43 g, 70%)

55 Parte B: ácido N-(2-terc-butilfenilamino) oxámico

A una solución de 2-[N-(2-terc-butilfenilamino)]-2-oxoacetato de metilo (59,8 g, 254 mmol) en 1,4-dioxano (600 ml) se añadió lentamente hidróxido de litio 1N (300 ml, 300 mmol). La solución se agitó durante 1 hora. La solución se acidificó luego gota a gota con HCl concentrado (12 M, 25,0 ml, 300 mmol), y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 veces) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron al vacío y se recristalizó en acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título (32,55 g, 58%)

Parte C: Ácido [(N-benciloxicarbonil)alaninil]aspártico, éster [beta]-terc-butílico

A una suspensión del éster b-terc-butílico del ácido aspártico (3,784 g, 20 mmol) en dimetilformamida (150 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamida (10,6 ml, 40 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución transparente resultante se trató con éster de N-hidroxisuccinimida de (N-benciloxicarbonil) alanina (6,406 g, 20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla se trató con agua (20 ml), se agitó durante 15 minutos y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, bisulfato de potasio al 5% y soluciones saturadas de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en éter etílico y se extrajo con bicarbonato de sodio saturado. El extracto acuoso se acidificó (pH 2,0) con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sodio anhidro. Parte D: éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-[(N-Benciloxicarbonil)Alaninil]Amino-5-Bromo-4-Oxopentanoico

Parte D: éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-[(N-Benciloxicarbonil)Alaninil] Amino-5-Bromo-4-Oxopentanoico

Una solución del beta-terc-butiléster del ácido [(N-benciloxicarbonil)alaninil]aspártico (5,0 g, 12,7 mmol) y N-metilmorfolina (2,05 g, 2,23 ml, 20,3 mmol) en tetrahidrofurano (65 ml) a -10°C. (NaCl/baño de hielo) bajo nitrógeno se trató gota a gota con cloroformiato de isobutilo (2,6 g, 2,47 ml, 19,04 mmol). Después de agitar a -10°C durante 20 minutos, la mezcla se filtró (vidrio sinterizado) en un receptor previamente enfriado (baño de hielo) lavando la torta del filtro con más tetrahidrofurano (aproximadamente 48 ml). El filtrado combinado se trató con un exceso de solución de diazometano/éter etílico (preparada a partir de 4,67 g, 31,73 mmol de 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina, 34 ml de KOH al 40%/85 ml de éter etílico) a 0°C (baño de hielo) bajo nitrógeno. Después de agitar a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0°C y se trató con 48% de HBr en ácido acético (34 ml, 204 mmol)/ácido acético (34 ml). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:2) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (3,12 g, 52%).

Parte E: éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-[(N-Benciloxicarbonil)Alaninil]Amino-5-(2',3',5',6'-Tetrafluorofenoxi)-4-oxopentanoico

A una solución de éster de terc-butilo del ácido (3S)-3-[(N-benciloxicarbonil) alaninil] amino-5-bromo-4-oxopentanoico (0,167 g, 0,355 mmol) y 2,3,5,6-tetrafluorofenol (0,071 g, 0,426 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió fluoruro de potasio (0,082 g, 1,42 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y soluciones saturadas de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El material crudo (0,144 g) fue llevado al siguiente paso sin purificación.

Parte F: éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-[(N-Benciloxicarbonil)Alaninil]Amino-5-(2',3',5',6'-Tetrafluorofenoxi)-4-hidroxipentanoico

A una solución del éster terc-butílico del ácido (3S)-3-[(N-benciloxicarbonil) alaninil] amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorofenoxi)-4-oxopentanoico crudo (0,144 g, 0,26 mmol) en metanol/tetrahidrofurano 1:1 (4 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió borohidruro de sodio (0,040 g, 1,04 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo - solución de cloruro de amonio saturado a la mitad (50% de cloruro de amonio saturado/50% de agua). La fase orgánica se lavó con soluciones saturadas de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexanos (1:2) para dar el compuesto del título (0,142 g, 78%) como una espuma blanca. Parte G: éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-(Alaninil) Amino-5-(2',3',5',6'-Tetrafluorofenoxi)-4-Hidroxipentanoico

A una solución del éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-[(N-benciloxicarbonil) valinil] amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorofenoxi)-4-hidroxipentanoico (0,112 g, 0,201 mmol) en metanol (10 ml) se añadió al 10% Pd-C (0,017 g) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera, globo) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, lavando la torta del filtro con metanol. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para producir el compuesto del título bruto como un aceite viscoso incoloro (0,066 g, 70%) que se llevó al siguiente paso sin purificación.

Parte H: éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-[N-(N'-(2-terc-Butilfenil) Oxamil) Alaninil] Amino-5-(2',3',5',6'-Tetrafluorofenoxi)-4-Hidroxipentanoico

5 A una solución del ácido N-(2-terc-butilfenil) oxámico (0,041 g, 0,19 mmol) en cloruro de metileno (6,0 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió hidrato de hidroxibenzotriazol (0,030 g, 0,261 mmol) seguido de la adición de hidrocloruro de 1-etil-3-(3'3'-dimetil-1'-aminopropil)-carbodiimida (EDCI) (0,050 g, 0,26 mmol). Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, la mezcla se trató con éster terc-butílico del ácido (3S,4RS)-3-(alaninil) amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorofenoxi)-4-hidroxipentanoico (0,079 g, 0,19 mmol) y N-metilmorfolina (NMM) (22 ml, 0,20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, bisulfato de potasio al 5%, bicarbonato de sodio saturado y soluciones saturadas de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para dar el compuesto del título bruto (0,090 g, 77%) como un aceite viscoso.

Parte I: éster terc-butílico del ácido (3S)-3-[N-(N'-(2-terc-Butilfenil) Oxamil) Alaninil] Amino-5-(2',3',5',6'-Tetrafluorofenoxi)4-oxopentanoico

15 A una solución del éster terc-butílico del ácido (3S, 4RS)-3- [N-(N'-(2-terc-butilfenil) oxamil) alaninil] amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorofenoxi)-4-hidroxipentanoico (0,0,092 g, aprox. 0,15 mmol) en cloruro de metileno (6,5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió diacetato de yodobenceno (0,188 g, 0,58 mmol) seguido de una cantidad catalítica del radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO, 0,0046 g, 0,03 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con soluciones saturadas de bicarbonato de sodio y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,096 g) se purificó por cromatografía de capa preparativa sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (3:7) para dar el compuesto del título (0,071 g, 77%) como un vidrio incoloro.

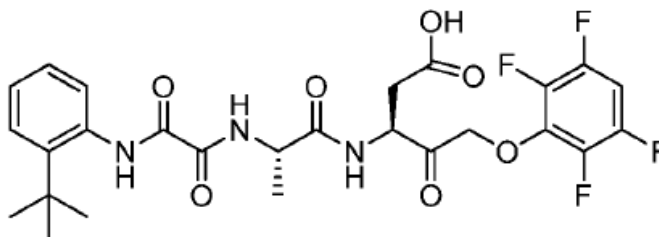
Parte J: ácido (3S)-3-[N-(N'-(2-terc-Butilfenil) Oxamil) Alaninil] Amino-5- (2',3',5',6'- tetrafluorofenoxi) -4-oxopentanoico

25 A una solución de éster de terc-butilo del ácido (3S)-3-[N-(N'-(2-terc-butilfenil) oxamil) alaninil] amino-5-(2',3',5',6'-tetrafluorofenoxi)-4-oxopentanoico, (0,071 g, 0,11 mmol) y anisol (0,05 ml) en cloruro de metileno (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se evaporó a sequedad y se continuó con cloruro de tolueno-metileno (1:1). El residuo (0,061 g) se purificó por cromatografía de capa preparativa sobre gel de sílice eluyendo con metanol-cloruro de metileno (1:9) para dar el compuesto del título (0,044 g, 69%) como un vidrio incoloro.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para usar en un método para tratar la hipertensión portal en un sujeto que tiene una enfermedad hepática crónica, en donde el compuesto es:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde el método comprende administrar el compuesto en una cantidad de 10 a 150 mg por día.
2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad hepática crónica se selecciona de cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis, incluyendo hepatitis viral y alcohólica, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.
- 10 3. El compuesto para uso de la reivindicación 2, en el que la enfermedad hepática crónica es la cirrosis.
4. El compuesto para uso de una cualquiera con las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se administra por vía oral.
5. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de 10 a 50 mg por día.
- 15 6. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el gradiente de presión venosa hepática del sujeto es mayor de 10 mmHg.
7. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la cantidad terapéuticamente efectiva disminuye un nivel elevado de enzima hepática en el sujeto.
- 20 8. El compuesto para uso de la reivindicación 7, en el que la enzima hepática es alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa.
9. El compuesto para uso de la reivindicación 7 u 8, en el que el nivel elevado de enzima hepática se reduce en al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% o al menos 1%.
- 25 10. El compuesto para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el método comprende reducir la presión portal en el sujeto en al menos 95%, al menos 90%, al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% o al menos 1%.