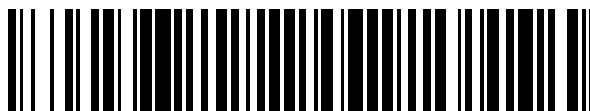


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 198**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2011 PCT/US2011/065151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12083017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2011 E 11831805 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2651400**

54 Título: **Formas farmacéuticas orales de liberación controlada de fármacos poco solubles y sus usos**

30 Prioridad:

16.12.2010 US 424003 P

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

07.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHEN, MING J.;
HUI, HO-WAH y
SHEN, XIAOLE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 753 198 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

Formas farmacéuticas orales de liberación controlada de fármacos poco solubles y sus usos

1. Campo de la invención

5 Se proporcionan en la presente memoria formas farmacéuticas orales de liberación controlada de fármacos poco solubles, procedimientos para preparar las formas farmacéuticas y procedimientos para uso para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos. Las referencias en la descripción de tratamientos o procedimientos de tratamiento se refieren a las formas farmacéuticas de la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento.

2. Antecedentes de la invención

10 Un objetivo en el desarrollo de un fármaco es proporcionar formas farmacéuticas que permitan mantener una cierta cantidad o concentración de medicamento en el cuerpo de un sujeto que permanecerá constante durante varias horas. A menudo, esto no se puede lograr con los comprimidos tradicionales de desintegración rápida, dado que estos comprimidos liberan el principio activo contenido de una sola vez. Por esta razón, se han desarrollado formas farmacéuticas que son capaces de liberar continuamente el fármaco contenido de manera controlada y durante un período de tiempo prolongado. La administración oral de fármacos controlados es típicamente mediante formas farmacéuticas sólidas que incluyen comprimidos, cápsulas, microesferas, gránulos y suspensiones.

15 Los sistemas gastrorretentivos, sistemas de administración de fármacos que tienen un tiempo de retención prolongado en el estómago, representan un enfoque prometedor para la administración oral de fármacos de liberación controlada. Muchos de estos sistemas se han desarrollado. Por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos con Núm. 6.635.280 y 6.723.340 describen composiciones para comprimidos de retención gástrica que, tras la administración oral, se hinchan hasta un tamaño tal que el comprimido no puede salir fácilmente del estómago. El fármaco se incorpora a una matriz polimérica a medida que el comprimido se hincha y se libera de la matriz al fluido gástrico por difusión en solución. Véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.635.280. Por lo tanto, el comprimido actúa como un sistema gastrorretentivo de liberación controlada. Otros sistemas gastrorretentivos similares se describen en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente europea Núm. EP 941071 B1. El documento WO 2009/120167 desvela comprimidos con apremilast, celulosa microcristalina, Pluronic, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

20 Se ha utilizado una variedad de excipientes poliméricos diseñados para expandirse o hincharse en el estómago para la preparación de sistemas gastrorretentivos. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Núm. 6.210.710; 6.217.903; 5.945.125; 5.451.409; 4.915.952; Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos Núm. 2003/0104053; 2003/0104062; y 2010/0129445. Tales sistemas se han empleado para la liberación controlada de fármacos poco solubles en particular. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.635.280 y la Publicación Internacional Núm. WO 97/22335. Sin embargo, existe la necesidad de formas farmacéuticas de liberación controlada alternativas para fármacos que tienen poca solubilidad acuosa. Se proporcionan en la presente memoria formas farmacéuticas de liberación controlada que abordan esta necesidad.

3. Sumario de la invención

35 Se proporcionan en la presente memoria formas farmacéuticas orales de liberación controlada de fármacos poco solubles de fórmula la (I), como se define en las reivindicaciones, y procedimientos para fabricar las formas sólidas y procedimientos para uso para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

40 Las formas farmacéuticas orales de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria comprenden excipientes poliméricos que se expanden y/o se cargan en el fluido gástrico en pH ácido y controlan la liberación del fármaco poco soluble en el sistema.

45 Sin limitarse a una teoría particular, se cree que las formas farmacéuticas orales de liberación controlada que se proporcionan en la presente memoria mejoran la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble al aumentar el tiempo de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, el tiempo prolongado de liberación del fármaco poco soluble transcurre principalmente en el estómago.

50 En la presente memoria también se desvelan formas farmacéuticas orales de liberación controlada que comprenden polímeros cargados positivamente, polímeros cargados negativamente y excipientes de hinchamiento, que cuando se combinan con un fármaco poco soluble en relaciones de peso particulares de ingredientes proporcionan una liberación controlada del fármaco poco soluble. Sin limitarse a una teoría particular, la liberación controlada del fármaco poco soluble se logra mediante la acción de excipientes de hinchamiento y la interacción de los polímeros que contienen cargas negativas y cargas positivas en el pH ácido del estómago o del tracto gastrointestinal superior.

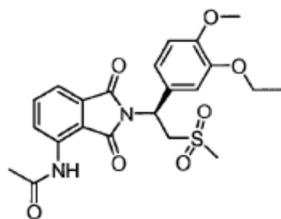
55 En una realización, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende lo siguiente: (i) un fármaco poco soluble de fórmula (I); (ii) un excipiente de hinchamiento; (iii) un polímero catiónico en pH ácido; y (iv) un polímero aniónico en pH ácido como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende además un agente absorbente de agua. En algunas realizaciones, la forma

farmacéutica oral de liberación controlada comprende además uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico adicionales.

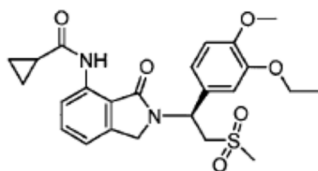
El fármaco poco soluble proporcionado en la presente memoria es (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfoniletil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (Compuesto A).

- 5 En otros aspectos descritos, un fármaco poco soluble es {2- [(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto B).

(S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfoniletil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (Compuesto A) tiene la siguiente estructura:



- 10 Como se desvela en la presente memoria, la {2- [(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto B) tiene la siguiente estructura:



- 15 Se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar, prevenir o controlar trastornos mejorados por la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente que comprenden administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento, prevención o control una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de compuesto proporcionado en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo.

3.1. Breve descripción de las figuras

- La FIG. 1 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 1 a 3 durante 24 horas.
- 20 La FIG. 2 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 4 a 7 durante 24 horas.
- La FIG. 3 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 8 a 11 durante 24 horas.
- La FIG. 4 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 12 a 15 durante 24 horas.
- La FIG. 5 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 16 a 25 durante 24 horas.
- La FIG. 6 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 28 a 33 durante 24 horas.
- 25 La FIG. 7 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 34 a 39 durante 24 horas.
- La FIG. 8 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 40 a 45 durante 24 horas.
- La FIG. 9 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 46 a 51 durante 24 horas.
- La FIG. 10 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 52 a 57 durante 24 horas.
- La FIG. 11 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 58 a 63 durante 24 horas.
- 30 La FIG. 12 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 64 a 69 en 24 horas.
- La FIG. 13 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 70 a 75 durante 24 horas.
- La FIG. 14 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 76 a 79 durante 24 horas.
- La FIG. 15 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 80 a 85 durante 24 horas.
- La FIG. 16 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 86 a 91 durante 24 horas.

La FIG. 17 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 92 a 93 durante 24 horas.

La FIG. 18 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en comprimidos bicapa durante 24 horas.

La FIG. 19 muestra el perfil de liberación de fármaco del Compuesto A en las Formulaciones 94 a 96 durante 24 horas.

3.2. Definiciones

5 Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente un ser humano.

Como se usa en la presente memoria, el término "sales aceptables para uso farmacéutico" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos aceptables para uso farmacéutico que incluyen ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos.

10 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados y metabolitos de un compuesto proporcionado en la presente memoria que incluyen restos biohidrolizables tal como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Los profármacos pueden prepararse típicamente usando procedimientos bien conocidos, tal como los descritos por 1 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5° edición 1995).

20 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se indique lo contrario, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tal como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquil acilamino alquilo y ésteres de colina. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, alquilamidas inferiores, amidas de aminoácidos, alcoxiacil amidas y alquilaminoalquilcarbonilamidas. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.

30 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral esta sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales esta sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más que aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más que aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más que aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y mucho más preferentemente más que aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos que aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto

40 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

45 Como se usa en la presente memoria, el término "efectos adversos" incluye, pero no se limita a, toxicidades gastrointestinales, renales y hepáticas, leucopenia, aumentos en los tiempos de sangrado debidos, por ejemplo, a trombocitopenia, y prolongación de la gestación, náuseas, vómitos, somnolencia, astenia, mareos, teratogenicidad, síntomas extrapiramidales, acatisia, cardiotoxicidad, incluidos trastornos cardiovasculares, inflamación, disfunción sexual masculina y niveles elevados de enzimas hepáticas en suero. El término "toxicidades gastrointestinales" incluye, entre otros, ulceraciones y erosiones gástricas e intestinales. El término "toxicidad renal" incluye, entre otros, afecciones tal como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

50 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se indique lo contrario, las frases "reducen o evitan efectos adversos" y "que reducen o evitan efectos adversos" significan la reducción de la gravedad de uno o más efectos adversos como se define en la presente memoria.

55 Cabe destacar que, de existir una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, se otorga más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indican con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

5 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se especifique lo contrario, el término "cristalino" y los términos relacionados que se usan en la presente memoria, cuando se usan para describir un compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto, a menos que se especifique lo contrario, significa que el compuesto, sustancia, modificación, material, componente o producto es sustancialmente cristalino según lo determinado por difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); *The United States Pharmacopeia*, 23ª edición, 1843-1844 (1995).

10 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se especifique lo contrario, el término "formas de cristal", "formas cristalinas" y los términos relacionados en la presente memoria se refieren a formas sólidas que son cristalinas. Las formas cristalinas incluyen formas cristalinas de un solo componente y formas cristalinas de múltiples componentes, e incluyen, pero sin limitación, polimorfos, solvatos, hidratos y/u otros complejos moleculares. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede estar sustancialmente libre de formas amorfas y/u otras formas cristalinas. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede contener menos que aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/u otras formas cristalinas en peso. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma cristalina de una sustancia puede ser aproximadamente 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90% física y/o químicamente pura.

20 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se especifique lo contrario, los términos "solvato" y "solvatado" se refieren a una forma cristalina de una sustancia que contiene disolvente. Los términos "hidrato" e "hidratado" se refieren a un solvato en el que el disolvente comprende agua. "Polimorfos de solvatos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de solvato particular. De manera similar, "polimorfos de hidratos" se refiere a la existencia de más de una forma de cristal para una composición de hidrato particular. El término "solvato desolvatado", como se usa en la presente memoria, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que se puede preparar eliminando el disolvente de un solvato.

25 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se especifique lo contrario, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, por ejemplo, una temperatura específica o intervalo de temperatura, tal como, por ejemplo, el que describe un evento térmico DSC o TGA, incluyendo, por ejemplo, eventos de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o la humedad; un contenido de disolvente o agua, en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición pico, tal como, por ejemplo, en análisis por espectroscopía IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse en una medida que se considere razonable para aquellos con experiencia en la técnica que aún describa la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto y, a menos que se especifique lo contrario, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede oscilar dentro de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% o 0,25% del valor o intervalo de valores mencionados.

40 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se especifique lo contrario, una muestra que comprende una forma cristalina particular o una forma amorfa que es "sustancialmente pura", por ejemplo, sustancialmente libre de otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos, contiene, en realizaciones particulares, menos que aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% por ciento en peso de una o más otras formas sólidas y/o de otros compuestos químicos.

45 Como se usa en la presente memoria y, a menos que se especifique lo contrario, una muestra o composición que está "sustancialmente libre" de una o más formas sólidas y/u otros compuestos químicos significa que la composición contiene, en realizaciones particulares, menos que aproximadamente 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% o 0,1% por ciento en peso de una o más formas sólidas y/u otros compuestos químicos.

50 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro agente activo adicional, después de la aparición de los síntomas de la enfermedad particular.

55 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o a la administración de un compuesto proporcionado en la presente memoria, con o sin otro compuesto activo adicional, antes de la aparición de los síntomas, particularmente a pacientes con riesgo de enfermedades o trastornos proporcionados en la presente memoria. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. Los pacientes con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los pacientes con antecedentes de síntomas recurrentes también son candidatos

potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico."

5 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "controlar", "controlando" y "control" se refieren a prevenir o retrasar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que un paciente obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado una cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "control" abarca el tratamiento de un paciente que ha sufrido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

10 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad eficaz para uso terapéutico" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o control de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad eficaz para uso terapéutico" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

15 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad eficaz para uso profiláctico" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad eficaz para uso profiláctico de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad eficaz para uso profiláctico" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

20 El término "composición" como se usa en la presente memoria pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes en las cantidades especificadas. Por el término "aceptable para uso farmacéutico" se comprender que el diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

4. Descripción detallada

30 Se proporcionan en la presente memoria formas farmacéuticas orales de liberación controlada de los fármacos poco solubles de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones, procedimientos farmacológicos para elaborar las formas sólidas y procedimientos de uso para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos.

Las formas farmacéuticas orales de liberación controlada que se proporcionan en la presente memoria comprenden excipientes poliméricos que se expanden y/o se cargan en el fluido gástrico en pH ácido y controlan la liberación del fármaco poco soluble en el sistema.

35 Sin limitarse a una teoría particular, se cree que las formas farmacéuticas orales de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria mejoran la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble al aumentar el tiempo de liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal. En algunas realizaciones, el tiempo prolongado de liberación del fármaco poco soluble transcurre principalmente en el estómago.

40 En ciertas realizaciones, el perfil de liberación de las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria logra una liberación controlada durante un período de 8 a 24 horas. En algunas realizaciones, la liberación controlada se logra durante un período de aproximadamente 8 horas; un período de 10 horas; un período de 12 horas; un período de 14 horas; un período de 16 horas; un período de 18 horas; un período de 20 horas; un período de 22 horas; o un período de 24 horas.

45 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas orales de liberación controlada que se proporcionan en la presente memoria comprenden polímeros cargados positivamente, polímeros cargados negativamente y excipientes de hinchamiento, que cuando se combinan con un fármaco poco soluble en proporciones de peso particulares de ingredientes proporcionan una liberación controlada del fármaco poco soluble. Sin limitarse a una teoría particular, la liberación controlada del fármaco poco soluble se logra mediante la acción de excipientes de hinchamientos y la interacción de los polímeros que contienen cargas negativas y cargas positivas en el pH ácido del estómago o del tracto gastrointestinal superior.

50 En una realización, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende lo siguiente: (i) el fármaco poco soluble de fórmula (I); (ii) un excipiente de hinchamiento; (iii) un polímero catiónico en pH ácido; y (iv) un polímero aniónico en pH ácido como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende además un agente absorbente de agua. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende además uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico adicionales.

Como se proporciona en la presente memoria, un "polímero catiónico en pH ácido" o "polímero cargado positivamente" se refiere a un polímero que está cargado positivamente en pH ácido. "PH ácido" se refiere a un pH <7. En algunas realizaciones, "pH ácido" se refiere a un pH entre 0 y 7; 0 y 5; 1 y 5; 0 y 4; 1 y 4; 0 y 3; o 1 y 3 El polímero catiónico en pH ácido es seleccionado del grupo que consiste en quitosano (por ejemplo, Chitopharm® S y Chitoclear® 2832, 3504, 3548 y 3568), copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo (1:1) (Eudragit® L100, Eudragit® L100-55), copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo (1:2) (Eudragit® S 100), poli(butil metacrilato-co-2-dimetilaminoetil metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1) (Eudragit® E PO), Eudragit® R LPO, Eudragit® R SPO y copolímeros de ácido acrílico reticulado (Carbopol®).

Como se proporciona en la presente memoria, un "polímero aniónico en pH ácido" o "polímero cargado negativamente" se refiere a un polímero que está cargado negativamente en pH ácido. El polímero aniónico en pH ácido se selecciona del grupo que consiste en alginato de sodio (por ejemplo, Protanal® LF 120M, Protanal® LF 200M, Protanal® LF 200D), carboximetilcelulosa de sodio (CMC), sulfato de condroitina, carragenina (por ejemplo, Gelcarin® 209, Gelcarin® 379), glicosaminoglicanos, mucopolisacáridos, pectina, gelatina y ácido hialurónico.

Como se proporciona en la presente memoria, un "excipiente de hinchamiento" se refiere a un excipiente que se hincha o crece de tamaño cuando está en contacto con un líquido, por ejemplo, una solución acuosa. El excipiente de hinchamiento se selecciona de hidroxietilcelulosa (HEC, por ejemplo, Natrosol® G, Natrosol® L), óxido de polietileno (por ejemplo, Polyox® N10, Polyox® N12K, Polyox® N80, Polyox® N-205G, Polyox® N-1105 y Polyox® N750), carboximetilcelulosa de sodio (CMC, por ej., CMC 7L2P y CMC 7LF), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilametilcelulosa (HPMC), metilcelulosas, croscamelosa de sodio (Ac-Di-Sol®) y almidón glicolato de sodio (Primojel®)

Los ejemplos no limitantes de agente absorbente de agua incluyen humectantes tal como sorbitol, xilitol, maltitol, polioles poliméricos, cloruro de calcio, cloruro de sodio, carragenina (Gelcarin®), ácido poliacrílico e hidrogel.

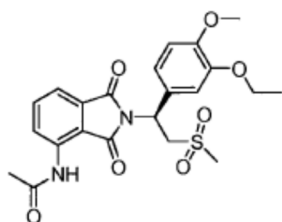
Los materiales de relleno y coadyuvantes de procesamiento pueden usarse en las formas farmacéuticas de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria. Los ejemplos de materiales de relleno incluyen, entre otros, celulosa microcristalina (por ejemplo, MCC, Avicel PH102), lactosa, fosfato dicálcico, almidón pregelatinizado y sus mezclas.

Pueden usarse tensioactivos en las formas farmacéuticas de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, entre otros, laural sulfato de sodio (SLS) y copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, Pluronic® F 108).

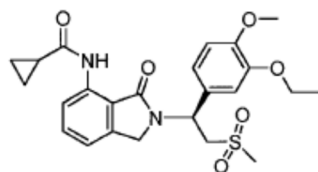
Como se proporciona en la presente memoria, "fármaco poco soluble" se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad limitada en medios acuosos. Los fármacos poco solubles no se absorben fácilmente a través del tracto gastrointestinal tras la administración oral.

El fármaco poco soluble proporcionado en la presente memoria es (S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfoniletil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (Compuesto A).

(S)-N-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfoniletil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (Compuesto A), descrito en Man *et al. J. Med. Chem.*, 2009, 52, 1522-1524, tiene la siguiente estructura:



Otro fármaco soluble descrito en la presente memoria es la {2- [(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto B) que tiene la siguiente estructura:



Las solubilidades acuosas a temperatura ambiente de los Compuestos A y el Compuesto B son 6,9 µg/ml y 2,0 µg/ml, respectivamente. Se han administrado dosis diarias de Compuesto A que oscilan de 10 mg a 100 mg por día a aproximadamente 1000 sujetos en estudios clínicos hasta la fecha. A la dosis de 10 mg/kg PO, los parámetros

farmacocinéticos de Compuesto A en monos indicaron que el $t_{1/2}$ es de aproximadamente 2 horas. Por lo tanto, una dosis de liberación controlada es claramente necesaria para el Compuesto A.

5 En una realización, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende un fármaco poco soluble, quitosano, un alginato, un excipiente de hinchamiento, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. En una realización, el polímero de hinchamiento es Natrosol. En una realización, el polímero de hinchamiento es Polyox.

10 En una realización, el quitosano tiene un peso molecular promedio de 10.000 a 5.000.000 Da. En otra realización, el quitosano tiene un peso molecular promedio de 10.000 a 2.000.000 Da. En algunas realizaciones, el quitosano tiene un grado de desacilación de al menos 70%. En otras realizaciones, el quitosano tiene un grado de desacilación de al menos 90%. En una realización, el tamaño de partícula del quitosano es tal que pasa a través de un tamiz de malla 20.

En una realización, el alginato es una sal de ácido alginico. En una realización, el alginato es alginato de sodio. En una realización, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende un fármaco poco soluble, quitosano, una sal de carboximetilcelulosa, un excipiente de hinchamiento y opcionalmente uno o más excipientes adicionales.

En algunas realizaciones, el excipiente de hinchamiento es un óxido de polietileno o hidroxietilcelulosa.

15 En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación controlada adicionalmente comprende un disgregante. En ciertas realizaciones, el disgregante es lactosa. En otras realizaciones, el disgregante es celulosa microcristalina (MCC). En otras realizaciones, el disgregante es croscarmelosa de sodio. En otras realizaciones, el disgregante es Primojel®.

20 Se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar, prevenir o controlar trastornos mejorados por la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento, prevención o control una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de compuesto proporcionado en la presente memoria, o un polimorfo, solvato, hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo.

25 En realizaciones particulares, las enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de la producción de TNF- α en mamíferos incluyen, pero sin limitación: VIH; hepatitis; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de resorción ósea; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; asma; dermatitis; fibrosis quística; shock séptico; septicemia; shock endotóxico; shock hemodinámico; síndrome de sepsis; lesión por reperfusión post isquémica; meningitis; psoriasis; artritis psoriásica; espondilitis anquilosante; enfermedad de Behcet; enfermedad fibrótica; caquexia; rechazo del injerto; enfermedad autoinmune; espondilitis reumatoidea; afecciones artríticas, tales como artritis psoriásica, artritis reumatoide y osteoartritis; osteoporosis; enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; enfermedad inflamatoria intestinal; esclerosis múltiple; lupus eritematoso sistémico; lupus eritematoso cutáneo; sarcoidosis pulmonar; eritema nodoso leproso (ENL) en la lepra; daño por radiación; asma; y lesión alveolar hiperóxica. Dichos trastornos incluyen, entre otros, cánceres, que incluyen, entre otros, cáncer de cabeza, tiroides, cuello, ojos, piel, boca, garganta, esófago, tórax, sangre, médula ósea, pulmón, colon, sigmoide, recto, estómago, próstata, mama, ovarios, riñón, hígado, páncreas, cerebro, intestino, corazón, suprarrenal, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, corazón y combinaciones de los mismos. Los cánceres específicos que pueden tratarse con este procedimiento son mieloma múltiple, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia y tumores sólidos.

40 En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir el cáncer, que incluyen, pero sin limitación, tumor sólido, tumor transmitido por sangre, leucemias y, en particular, mieloma múltiple en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un profármaco, metabolito, polimorfo, solvato, hidrato o clatrato aceptable para uso farmacéutico del mismo; en particular en el que el paciente es un mamífero.

45 En otra realización, se proporciona en la presente memoria un procedimiento para inhibir PDE4 que comprende poner en contacto PDE4 en una célula (por ejemplo, una célula de mamífero) con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un polimorfo, solvato, hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo (en el que realizaciones particulares abarcan formas sólidas que comprenden el Compuesto A como se describe en la presente memoria).

50 En realizaciones adicionales, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 en un paciente que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un polimorfo, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo. Los trastornos mejorados por la inhibición de PDE4 incluyen, entre otros, asma, inflamación (por ejemplo, inflamación debida a reperfusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas o agudas, lupus eritematoso cutáneo, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis.

5 En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para controlar los niveles de AMPc en una célula que comprenden poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un polimorfo, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo. Como se usa en la presente memoria, el término "controlar los niveles de AMPc" incluye prevenir o reducir la tasa de descomposición del monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMPc) en una célula o aumentar la cantidad de monofosfato de adenosina 3', 5'-cíclico presente en una célula, preferentemente una célula de mamífero, más preferentemente una célula humana. En un procedimiento particular, la tasa de descomposición de AMPc se reduce en aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200 o 500 por ciento en comparación con la tasa en células comparables que no se han puesto en contacto con un compuesto de la presente invención.

10 En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir depresión, asma, inflamación, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso cutáneo, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación debida a reperusión, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias crónicas o pulmonares, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un polimorfo, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo; en particular en el que el paciente es un mamífero.

20 En otras realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir el síndrome mielodisplásico (MDS) que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo. MDS se refiere a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. MDS se caracteriza por una médula celular con morfología y maduración deterioradas (dismielopoyesis), citopenias de sangre periférica y un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, como resultado de la producción ineficaz de células sanguíneas. Véase *The Merck Manual* 953 (17° ed. 1999) y List *et al.*, 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424.

30 También se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad mieloproliferativa (MPD) que comprenden administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo. La enfermedad mieloproliferativa (MPD) se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por anormalidades clonales de las células madre hematopoyéticas. Véase, por ejemplo, *Current Medical Diagnosis & Treatment*, págs. 499 (37° ed., Tierney *et al.*, Ed., Appleton & Lange, 1998).

35 También se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar, prevenir o controlar el dolor, que incluyen, entre otros, el síndrome de dolor regional complejo, que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento, prevención o control una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo. En una realización específica, la administración se lleva a cabo antes, durante o después de la cirugía o fisioterapia dirigida a reducir o evitar un síntoma de síndrome de dolor regional complejo en el paciente.

40 En algunos procedimientos de la presente memoria, un compuesto proporcionado en la presente memoria, o un polimorfo, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo, se administra de forma complementaria con al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, medicamentos contra el cáncer, antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestionantes.

4.1. Formas farmacéuticas orales de liberación controlada

45 Las formas farmacéuticas de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria comprenden polímeros cargados positivamente, polímeros cargados negativamente y excipientes de hinchamiento, que cuando se combinan con un fármaco poco soluble en particular, las relaciones en peso de ingredientes proporcionan una liberación controlada del fármaco poco soluble. Sin limitarse a una teoría particular, la liberación controlada del fármaco poco soluble se logra mediante la acción de excipientes de hinchamiento y la interacción de los polímeros que contienen cargas negativas y cargas positivas en el pH ácido del estómago o del tracto gastrointestinal superior.

50 En ciertas realizaciones, el perfil de liberación de las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria logra una liberación controlada durante un período de 8 a 24 horas.

55 Las formas farmacéuticas de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria usan excipientes poliméricos cargados opuestos para formar una red de interpenetración *in situ* cuando las composiciones entran en contacto con agua, formando gradualmente un sistema de gel en la cubierta externa de la forma farmacéutica (por ejemplo, comprimido). Un agente absorbente de agua mejora la tasa de penetración del agua para aumentar el hinchamiento del sistema de interpenetración en poco tiempo. Además, los excipientes específicos que contribuyen al hinchamiento dan como resultado una relación de hinchamiento sinérgico con el sistema de red de interpenetración cargado.

Las formas farmacéuticas orales de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria comprenden lo siguiente: (i) el fármaco poco soluble de fórmula (I), (ii) un excipiente de hinchamiento; (iii) un polímero catiónico en pH ácido, como se define en las reivindicaciones; y (iv) un polímero aniónico en pH ácido. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende además un agente absorbente de agua. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica oral de liberación controlada comprende además uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico adicionales.

Solo ciertos polímeros sensibles al pH combinados con excipientes de hinchamiento pueden lograr un sistema gastrorretentivo beneficioso proporcionado en la presente memoria. En las formas farmacéuticas de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria, se seleccionan polímeros específicos que llevan cargas positivas y negativas en el pH del estómago, y con ingredientes de hinchamiento específicos, los sistemas muestran los efectos gastrorretentivos al hinchar la matriz para la liberación controlada prolongada de un fármaco o fármacos. Además, en algunas realizaciones, las tasas de liberación de fármacos del sistema pueden controlarse alterando la relación de ingredientes, por ejemplo, de polímeros cargados y excipientes de hinchamiento. Los intervalos de peso molecular de los polímeros en el sistema de penetración también pueden contribuir al patrón de liberación controlada de los fármacos.

Los quitosanos son ejemplos de polímeros cargados positivamente que pueden usarse en las formas farmacéuticas orales proporcionadas en la presente memoria. Los quitosanos se han descrito en la literatura como ingredientes farmacéuticos para sistemas de liberación controlada. Véase, por ejemplo, *Eur J Pharm Sci.*, 2003, 19(5):345-53. Sin embargo, el uso de quitosanos se limita a los sistemas de liberación controlada para la administración de fármacos en el colon, no al sistema gastrorretentivo. El tiempo de retención gástrica descrito en estos sistemas es demasiado corto; los fármacos pasan la ventana de absorción en el estómago antes de ser liberados.

Como se proporciona en la presente memoria, el peso molecular, el tamaño de partícula y el grado de desacetilación de los quitosanos son factores que pueden afectar las tasas de liberación y alargar la ventana de absorción de un fármaco. En algunas realizaciones, el grado de desacetilación de los quitosanos usados en las formulaciones de la presente memoria es superior al 90%. En la técnica anterior, el quitosano se preparaba disolviendo primero los gránulos en solución ácida, seguido de secado en grumos y homogeneización. Como se proporciona en la presente memoria, los gránulos de quitosano se usan directamente sin reprocesar.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria se desarrollan de manera tal que la cantidad de excipientes totales requerida para el hinchamiento y retención en el estómago a lo largo del tiempo se determina de manera que el sistema administre el fármaco de manera de liberación controlada. Se ha demostrado que ciertas combinaciones de polímero con carga positiva (por ejemplo, quitosano), polímero con carga negativa (por ejemplo, alginato de sodio) e ingredientes de hinchamiento (por ejemplo, Ac-Di-Sol® o Natrosol®) son un sistema sinérgico de liberación controlada. Dichas composiciones dan como resultado perfiles de liberación controlada extendidos por el procedimiento de disolución *in vitro* USP I usando un aparato de disolución Distek. Véanse los Ejemplos 4-6.

4.2. Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria típicamente también comprenden uno o más excipientes, diluyentes o vehículos aceptables para uso farmacéutico.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente memoria comprende una o más formas sólidas de un compuesto proporcionado en la presente memoria y al menos un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación: fármacos contra el cáncer y terapias contra la inflamación que incluyen, pero sin limitación, los proporcionados en la presente memoria.

Los ejemplos de formas farmacéuticas orales incluyen, pero sin limitación: comprimidos; comprimidos oblongos, cápsulas, tal como cápsulas de gelatina elásticas blandas; píldoras; grageas, dispersiones; aerosoles (por ejemplo, inhaladores); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires.

La composición, forma y tipo de formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria típicamente varían dependiendo de su uso. Estas variaciones son fácilmente evidentes para aquellos con experiencia en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18° ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más excipientes. Aquellos con experiencia en la técnica de la farmacia conocen bien los excipientes adecuados, y se proporcionan en la presente memoria ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, la forma en que se administra la forma farmacéutica a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tal como los comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para uso en formas farmacéuticas parenterales. La adecuación de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica

Las composiciones libres de lactosa de la presente invención pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la Farmacopea de EE.UU. (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden un principio activo, un aglutinante/material de relleno y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y aceptables para uso farmacéutico. Las formas farmacéuticas libres de lactosa preferidas comprenden un principio activo, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.

La presente invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden principios activos, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio de simulación de almacenamiento a largo plazo para determinar características tal como la vida útil o estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2° Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de ciertos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia dado que la condensación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la presente invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja condensación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la condensación y/o humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, entre otros, láminas selladas herméticamente, plásticos, envases de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases de blíster y envases de tiras.

Las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden comprender además uno o más compuestos que reducen la tasa a la que se descompone un principio activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en la presente memoria como "estabilizadores", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tal como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferir dependiendo de factores tal como, pero sin limitación, la vía por la cual se administra a los pacientes. Sin embargo, las formas farmacéuticas típicas proporcionadas en la presente memoria se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día, administrados como una dosis única de una vez al día por la mañana, pero preferentemente como dosis divididas durante todo el día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas en partes iguales. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el tratamiento del paciente, la terapia puede iniciarse con una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg por día como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente.

Las formas farmacéuticas orales proporcionadas en la presente memoria pueden presentarse como formas farmacéuticas separadas, tal como, pero sin limitación, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Dichas formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos, y pueden prepararse mediante procedimientos de farmacia bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Véase en general *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18° ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas proporcionadas en la presente memoria se preparan combinando el principio activo o principios activos en una mezcla exhaustiva con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas o en aerosol incluyen, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero sin limitación, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas

se preparan mezclando de manera uniforme y exhaustiva los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego moldeando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo. Los comprimidos obtenidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma que fluya libremente, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar por moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

En ciertas realizaciones, la forma farmacéutica proporcionada en la presente memoria es un comprimido de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en las formas farmacéuticas orales proporcionadas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, materiales de relleno, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usar en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ej., etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo, Núm. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y sus mezclas.

Los ejemplos de materiales de relleno adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas desveladas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. El aglutinante o material de relleno en las composiciones farmacéuticas de la presente invención está típicamente presente en aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero sin limitación, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio) comercializada, por ejemplo, como AVICEL RC-581™. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM™.

Pueden usarse disgregantes en las composiciones de la presente memoria para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden desintegrarse en el almacenamiento, mientras que los que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la tasa deseada o bajo las condiciones deseadas. Por lo tanto, se debe usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea demasiada ni muy poca como para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos para formar las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención. La cantidad de disgregante utilizada varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos con experiencia en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otros alginatos, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que se pueden usar en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral liviano, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ej., aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y sus mezclas. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice silloide (AEROSIL 200™, fabricado por WR Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O- SIL™ (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. En caso de usarse, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que aproximadamente uno por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

Las formas farmacéuticas que comprenden un compuesto se pueden administrar por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núm.: 3.536.809; 3.598.123; 3.845.770; 3.916.899; 4.008.719; 5.059.595; 5.073.543; 5.120.548; 5.354.556; 5.591.767; 5.639.476; 5.674.533 y 5.733.566. Dichas formas farmacéuticas se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o

más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, 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 adecuadas de liberación controlada conocidas por aquellos con experiencia en la técnica, incluidas las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para usar con los principios activos de la presente invención. Por lo tanto, la presente invención abarca formas farmacéuticas unitarias únicas adecuadas para la administración oral, tal como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que están adaptados para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica por encima de la alcanzada por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada de diseño óptimo en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia farmacológica empleada 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 una mayor conformidad del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de acción u otras características, como los niveles sanguíneos del medicamento, y por lo tanto pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico en un período de tiempo extendido. Para mantener este nivel constante de medicamento en el cuerpo, el medicamento debe liberarse de la forma farmacéutica a una tasa que reemplace la cantidad de medicamento que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse por varias condiciones que incluyen, entre otras, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

4.3. Procedimientos de tratamiento

La presente invención abarca procedimientos de tratamiento, prevención y control de enfermedades o trastornos mejorados por la reducción de los niveles de TNF- α en un paciente que comprende administrar a un paciente necesitado de dicho tratamiento, prevención o control una cantidad eficaz para uso terapéutico o profiláctico de una forma farmacéutica oral de liberación controlada proporcionada en la presente memoria.

Los trastornos mejorados por la inhibición del TNF- α incluyen, entre otros: enfermedad cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio; depresión, asma, inflamación, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso cutáneo, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación debida a reperusión, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias crónicas o pulmonares, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis; tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitarse a, sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiocarcinoma, rhabdomiocarcinoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de la vía biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma; y tumores transmitidos por la sangre, que incluyen, entre otros, leucemia linfoblástica aguda "ALL", leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia mieloblástica aguda "AML", leucemia promielocítica aguda "APL", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica "CML", leucemia linfocítica crónica "CLL", leucemia de células pilosas, mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas y mielocíticas.

Los procedimientos específicos proporcionados en la presente memoria comprenden además la administración de un agente terapéutico adicional. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, fármacos contra el cáncer tal como, pero sin limitación: agentes alquilantes, mostazas nitrogenadas, etileniminas, metilmelaminas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, inhibidores de topoisomerasa y vacunas contra el cáncer.

Los agentes terapéuticos adicionales específicos incluyen, pero sin limitación: acicivina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesin; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa;

bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino;

5 dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina

10 sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluida la interleucina recombinante II o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; iroplatin; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan;

15 menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfíromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina;

20 pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa;

25 vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina. Otros fármacos contra el cáncer incluyen, entre otros: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina;

30 aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; antiproteína morfogenética I de dorsalización; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis, reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; desaminasa de arginina; asulacrina;

35 atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespemina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina;

40 calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor del derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A;

45 ciclopentantraquinonas; cicloplam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina;

50 edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; episterida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; feuretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotermostina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix;

55 inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandronico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4; iroplact; irsogladina; isobengazol;

60 isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; laureotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptolestatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina;

65 losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas matriciales; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifeprestona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble hebra no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil-lípido A + sk de la pared celular de micobacteria; mopidamol; inhibidor del gen de

nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróico; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxalplatino; oxanomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perfílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmunológico con base en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína transferasa ras farnesil; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido sparfosico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidia; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; metioduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; teniposido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timmalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; Inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolin B; sistema de vectores, terapia génica eritrocitaria; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y stimalamer de zinostatina.

Las realizaciones en la presente memoria abarcan además un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mejorados por la inhibición de TNF- α en un paciente. Dichas enfermedades y trastornos incluyen, entre otros: enfermedad cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, edema pulmonar, shock séptico mediado por endotoxinas, miocarditis viral aguda, rechazo de aloinjerto cardíaco e infarto de miocardio; depresión, asma, inflamación (por ej., dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso cutáneo, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria de la piel, inflamación debida a reperusión), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o agudas, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas o agudas, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behcet o colitis. En una realización, la enfermedad o trastorno a tratar o prevenir es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los procedimientos específicos proporcionados en la presente memoria pueden comprender la administración de un agente terapéutico adicional tal como, pero sin limitación, fármacos antiinflamatorios, antihistamínicos y descongestionantes. Los ejemplos de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación: antihistamínicos que incluyen, pero sin limitación, etanolaminas, etilendiaminas, piperazinas y fenotiazinas; fármacos antiinflamatorios; NSAIDS, que incluyen, entre otros, aspirina, salicilatos, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, fenamatos, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, derivados de pirazolona; y esteroides que incluyen, pero sin limitación, esteroides corticales y esteroides adrenocorticales.

Como se indicó anteriormente, las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden usarse en el tratamiento o prevención de una amplia gama de enfermedades y afecciones. La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un principio activo particular de la presente invención en el control agudo o crónico de una enfermedad o afección puede variar con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y la vía por la cual se administra el principio activo. La dosis, y quizás la frecuencia de la dosis, también variará de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Aquellos con experiencia en la técnica pueden seleccionar fácilmente regímenes de dosificación adecuados con la debida consideración de tales factores. En general, el intervalo de dosis diaria recomendado para las afecciones descritas en la presente memoria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg por día, administrado como una dosis única de una vez al día, preferentemente como dosis divididas a lo largo de un día. Más específicamente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas en partes iguales. Específicamente, un intervalo de dosis diaria puede ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. Específicamente, la dosis diaria puede administrarse en formas farmacéuticas de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg o 100 mg (Q.D. (una vez al día) o B.I.D. (dos veces al día)). Al tratar al paciente, la terapia debe iniciarse con una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente

25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg por día como una dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente. Alternativamente, la dosis diaria es de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg.

- 5 Puede ser necesario usar dosis del principio activo fuera de los intervalos desvelados en la presente memoria en algunos casos, como será evidente para aquellos con experiencia en la técnica. Además, se observa que el profesional a cargo o el médico tratante sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con la respuesta individual del paciente.

4.3.1. Kits

- 10 La presente invención abarca kits que, cuando son utilizados por el médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de principios activos a un paciente.

Un kit típico de la presente invención comprende una forma farmacéutica unitaria de un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una forma sólida o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo, y una forma farmacéutica unitaria de un segundo principio activo. Los ejemplos de segundos principios activos incluyen, pero sin limitación, los enumerados en la presente memoria.

- 15 Los kits de la presente invención pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar el principio o principios activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, entre otros, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

- 20 Los kits de la presente invención pueden comprender además vehículos aceptables para uso farmacéutico que pueden usarse para administrar uno o más principios activos. Por ejemplo, si se proporciona un principio activo en forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el principio activo se puede disolver para formar una solución estéril sin partículas que sea adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico incluyen, entre otros: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitación, cloruro de sodio inyectable, Ringer inyectable, dextrosa inyectable, cloruro de sodio y dextrosa inyectables, lactato de Ringer inyectable; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

5. Ejemplos

- 30 5.1. Ejemplo 1 (no dentro del alcance de las reivindicaciones): síntesis de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolina-1,3-diona

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

- 40 5.2. Ejemplo 2: síntesis de (+)2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoidolina-1,3-diona (para fines de referencia)

Preparación de ácido 3-aminofáltico

- Se cargaron 10% Pd/C (2,5 g), ácido 3-nitroftálico (75,0 g, 355 mmol) y etanol (1,5 L) en un hidrogenador Parr de 2,5 L bajo una atmósfera de nitrógeno. Se cargó hidrógeno en el recipiente de reacción hasta 379212 Pa. La mezcla se agitó durante 13 horas, manteniendo la presión de hidrógeno entre 344738 y 379212 Pa. Se liberó hidrógeno y la mezcla se purgó con nitrógeno 3 veces. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en éter y se aisló por filtración al vacío. El sólido se secó al vacío hasta un peso constante, proporcionando 54 g (84% de rendimiento) de ácido 3-aminofáltico como un producto amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 3,17 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8-10 (br, s, 2H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ: 112,00, 115,32, 118,20, 131,28, 135,86, 148,82, 169,15, 170,09

Preparación de anhídrido 3-acetamidofáltico

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador y se cargó con ácido 3-aminofáltico (108 g, 596 mmol) y anhídrido acético (550 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas y se enfrió hasta aproximadamente 25°C y adicionalmente hasta 0-5°C durante otra 1

hora. El sólido cristalino se recogió por filtración al vacío y se lavó con éter. El producto sólido se secó al vacío a temperatura ambiente hasta un peso constante, dando 75 g (61% de rendimiento) de anhídrido 3-acetamidofálico como un producto blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,21 (s, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

Resolución de 2-(3-etoxi-4-metocifenil-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina.

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

Preparación del Compuesto A

- 20 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se equipó con un agitador mecánico, termómetro y condensador. El recipiente de reacción se cargó con (5)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-il-amina, sal N-acetil-L-leucina (25 g, 56 mmol, 98 % ee), anhídrido 3-acetamidofálico (12,1 g, 58,8 mmol) y ácido acético glacial (250 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se enfrió hasta <50°C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua (250 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (250 ml x 2), salmuera (250 ml x 2) y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recristalizó en un disolvente binario que contenía etanol (150 ml) y acetona (75 ml). El sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con etanol (100 ml x 2). El producto se secó al vacío a 60°C hasta un peso constante, proporcionando 19,4 g (rendimiento de 75%) de S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisoidolina-1,3-diona} con 98% ee. HPLC quiral (EtOH 15/85/KH₂PO₄ 20 mM @ pH 5, Ultron Chiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x 4,6 mm, 0,4 ml/min., @ 240 nm): 25,4 min (isómero S, 98,7%), 29,5 min (isómero R, 1,2%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82-8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ: 14,66, 24,92, 41,61, 48,53, 54,46, 55,91, 64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48.

Las formas sólidas polimórficas específicas del Compuesto A pueden usarse en las formas farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria, como se describe en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2008/0234359.

- 35 5.3. Ejemplo 3 (no dentro del alcance de las reivindicaciones): síntesis de {2-[(1s)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metano-sulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1h-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

Preparación de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo

- 40 Una mezcla de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico (300,0 g, 1,66 moles, de Acros Organics, Morris Plains, NJ) y ortoacetato de trimetilo (298,3 g, 2,48 moles, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, WI) se cargó en un matraz de 3 bocas de 3 L a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente y los componentes de bajo punto de ebullición generados durante la reacción se destilaron a una temperatura interna de 95-100°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas. Después de cargar heptano (1,50 L, de Aldrich Chemicals) en la mezcla de reacción durante 1,0-1,5 horas, la mezcla de reacción se sembró con 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (0,5 g) cuando se volvió turbia. La suspensión se enfrió a 0-5°C durante 0,5-1 hora y se mantuvo a 0-5°C durante otras 1,5-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con heptano (3x300 ml) y se secó hasta un peso constante en una bandeja a 30-35°C al vacío a 13332,2 – 15998,7 Pa. El rendimiento de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo fue de 292,0 g (91%), con base en 300,0 g de ácido 2-metil-6-nitrobenzoico. Se descubrió que el producto tenía una pureza > 99% medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1% medido por valoración de Karl Fisher.

- 50 *Preparación de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo*

- 55 Una mezcla de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo (200,0 g, 1,02 moles, previamente preparado), 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBH, 162,0 g, 0,57 moles, de Aldrich Chemicals) y acetato de metilo (1,20 L, de Aldrich Chemicals) se cargó en un matraz de tres bocas de 3 L a aproximadamente 20-25°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 0,5-1 hora, se cargó una solución de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN, 8,6 g, 52 mmol, de Aldrich Chemicals) en 100 ml de acetato de metilo durante 15-30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6,5-8 horas hasta que la cantidad de 2-metil-6-nitrobenzoato sin reaccionar fue inferior al 5-10%. La mezcla de reacción se enfrió a 15-18°C y se mantuvo a 15-18°C durante 50-60 minutos. El sólido se filtró, se lavó con acetato de metilo frío (es decir, 5-10°C) (2x100 ml) hasta que quedó menos del 3% de 2-bromometil-6-

nitrobenzoato de metilo en el sólido. Luego, tras cargar heptano (1,00 L) en el filtrado, la fase orgánica de la capa superior se lavó con 2% de salmuera (2x500 ml) y agua desionizada (1-2 x 500 ml) hasta que hubo menos de 0,5% (porcentaje de área a 210 nm) de 5,5-dimetilhidantoína sin reaccionar según la medición por HPLC. Después de concentrar la solución a presión reducida para eliminar aproximadamente 1,80-1,90 L de acetato de metilo, se cargó éter de metil terc-butilo (MTBE, 300 ml). Después de que la mezcla de reacción se sometió a reflujo a 65-70°C durante 10-15 minutos, la solución se enfrió hasta 50-55°C durante 0,5-1 hora y se sembró con 500 mg de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo a 45-50°C. La suspensión se enfrió hasta 20-25°C y se mantuvo a 20-25°C durante 2-3 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con una mezcla fría a 5-10°C de heptano y MTBE en una relación en volumen de 1:2 (2x100 ml), y se secaron hasta un peso constante a 20-25°C bajo vacío a 13332,2 – 15998,7 Pa. El rendimiento de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo fue 185,2 g (66%), con base en 200,0 g de aporte de 2-metil-6-nitrobenzoato de metilo. Se descubrió que el producto tenía una pureza > 98% medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1% medido por valoración de Karl Fisher.

Preparación de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina

Después de que una mezcla de sal de (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina N-acetil-L-leucina, (1,10 kg, 2,46 moles), agua desionizada (4,40 L) y diclorometano (DCM, 5,50 L) se cargó en un recipiente de reacción, se cargó una solución de hidróxido de sodio (196,0 g, 4,90 moles) en 1,00 L de agua desionizada en el recipiente de reacción durante aproximadamente 5 minutos a 15-25°C. La mezcla resultante se agitó durante al menos 10 minutos a 15-25°C y después se permitió que las fases acuosa y orgánica se separen. El pH de la fase acuosa superior se mantuvo o ajustó a pH 13-14. Las fases se separaron y la fase acuosa superior se extrajo con DCM (2 x 4,4 L). El pH de la fase acuosa se mantuvo a 13-14 durante las extracciones. Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con agua desionizada (3,3 L) hasta que el pH de la fase acuosa alcanzó 11 o menos. DCM se eliminó al vacío por debajo de 35°C. El contenido de agua del sólido residual debe ser <0,1% p/p medido por la valoración de Karl Fisher. El sólido residual se secó azeotrópicamente con más DCM. El sólido se secó a un peso constante al vacío a 30-35°C para dar (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina como un polvo blanco (639,0-672,0 g, 95 -100% de rendimiento).

Preparación de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona

(1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona se preparó mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 5.7.2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletilamina (104,7 g, 383 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 5.7.3), hidrogenocarbonato de sodio (67,5 g, 8,03 moles, de Aldrich Chemicals) y dimetilformamida (500 ml) se cargó en un matraz de 1 L de 3 bocas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a una temperatura interna de 70-75°C durante dos horas hasta que hubo menos de <2% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta una temperatura interna de 95-100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C y se transfirió a un embudo de adición de 1 litro. Después de cargar agua purificada (1500 ml) en un matraz de 3 bocas de 5 L, la mezcla de reacción en el embudo de adición se añadió al agua en el matraz de 3 bocas de 5 l a temperatura ambiente durante 1-2 horas manteniendo una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró al vacío, se lavó con agua (3x300 ml) y metanol (2 x 400 ml), y después se cargó en un matraz de 2 L de 3 bocas seguido de metanol (1000 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con 200 ml de metanol (2 vol.) y se secó hasta un peso constante a 40-45°C al vacío a 13332,2 – 15998,7 Pa. El rendimiento de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona fue de 123,0 g (78%), con base en 100,0 g de aporte de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. Se encontró que el producto tenía una pureza > 99% medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <0,1% medido por valoración de Karl Fisher.

Preparación alternativa de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona

(1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona también se preparó mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo (100,0 g, 365 mmol, preparada previamente en el Ejemplo 5.7.2), (1S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina (104,7 g, 383 mmol, preparado previamente en el Ejemplo 5.7.3), y el polvo de carbonato de potasio (100,8 g, 730 mmol, de Aldrich Chemicals) se suspendió en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 81-83°C durante aproximadamente dos horas hasta que hubo menos del 2% de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo sin reaccionar. Después de enfriar la mezcla de reacción a 45-50°C, se cargó metanol (200 ml) durante 5-10 minutos. Después de que la mezcla se dejó enfriar a 20-25°C y se agitó durante 2 horas, se cargó agua desionizada (1,40 L) durante 0,5-1 hora y se agitó a 20-25°C durante 30 minutos y a 0-5°C durante 1-2 horas. El sólido se filtró, se lavó con agua desionizada (3 x 300 ml) y se secó hasta <10% del contenido de agua medido por valoración de Karl Fisher. El sólido se suspendió en metanol (750 ml) y se sometió a reflujo durante 1-1,5 horas. La suspensión se enfrió hasta 0-5°C durante 1,5-2 horas y se mantuvo a 0-5°C durante 1-1,5 horas. El sólido se filtró, se lavó con 0-5°C de metanol (2x200 ml) y heptano (200 ml), y después se secó a 40-45°C al vacío hasta un peso constante. El rendimiento de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil]isoindolin-1-ona fue de 148,0 g (93%), con base en 100,0 g de aporte de 2-bromometil-6-nitrobenzoato de metilo. Se encontró que el producto tenía una pureza > 99% medida por HPLC en función del porcentaje de área, y un contenido de agua <1,0% medido por valoración de Karl Fisher.

Preparación del Compuesto B

Una mezcla de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona (60 g, 138 mmol), preparada previamente en el Ejemplo 5.7.5), 10% Pd/C (50% húmedo, 2,4 g, 4% en peso, de Johnson Matthey, Londres, Reino Unido), acetato de etilo (780 ml) se cargó en un recipiente Parr a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de purgar la mezcla con nitrógeno tres veces y con hidrógeno tres veces, la mezcla de reacción se calentó hasta 40°C y después se eliminó el calor. La mezcla de reacción se agitó con hidrógeno a una presión entre 275790 - 310264 Pa durante 4-6 horas hasta que hubo $\leq 3\%$ del producto intermedio de hidroxilamina. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite (1 pulgada de grosor) y después se lavó en lecho con acetato de etilo (120 ml). El filtrado se transfirió a un matraz de 3 L de 3 bocas equipado con un embudo de adición de 50 ml. Después de cargar N,N-diisopropiltilamina (29 ml, 165 mmol) en el matraz, el embudo de adición se cargó con cloruro de ciclopropilcarbonilo (13,0 ml, 145 mmol, de Aldrich Chemicals). El cloruro de ciclopropilcarbonilo se añadió a temperatura ambiente durante 1-2 horas a una temperatura interna por debajo de 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2-4 horas a temperatura ambiente. Después de agregar heptano (300 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 4-6 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con HCl 2 N (2x300 ml), agua (2x300 ml) y luego heptano (2x300 ml). El producto crudo se secó a 40-45°C bajo vacío a 13332,2 - 15998,7 Pa hasta un peso constante. El rendimiento del Compuesto bruto (1) fue de 58 g (88%), con base en el aporte de 60,0 g de (1S)-7-nitro-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etil]isoindolin-1-ona.

Recristalización del Compuesto B

Una mezcla de Compuesto bruto (1) (95,2 g, preparado previamente en el Ejemplo 5.7.6) y tetrahidrofurano (THF, 1,43 L) se cargó en un matraz de 3 litros a 20-25°C bajo nitrógeno. La suspensión se calentó hasta 60-65°C hasta que se logró la disolución. La suspensión se filtró a 45-50°C y el sólido se enjuagó con 95 ml de THF precalentado a 45-55°C. Después de que se destilaron aproximadamente 950-1150 ml de THF a presión normal durante 30-60 minutos, se cargó etanol absoluto (950 ml) a 55-60°C durante 5-10 minutos. Se eliminaron aproximadamente 350-400 ml de disolventes a presión normal hasta que la temperatura interna aumentó a 72-74°C. La suspensión resultante se sometió a reflujo a 72-75°C durante 30-60 minutos, se enfrió a 20-25°C durante 1-2 horas y se mantuvo a 20-25°C durante otras 1-2 horas. El sólido se recogió por filtración al vacío, se lavó con etanol absoluto (240-280 ml) y heptano (240-280 ml), y después se secó en una bandeja a 50-55°C en vacío a 17331,9 - 18665,1 Pa a un peso constante. El rendimiento del producto cristalino blanquecino fue (88,0-91,0 g, 92-96 %).

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2010/0168475.

5.4. Ejemplo 4: formulaciones de liberación controlada 1 a 3

El compuesto A se formuló en comprimidos de 500 mg por compresión directa. La carga de fármaco es de 10%. Los datos a continuación muestran la evaluación *in vitro* del perfil de liberación y la absorción de agua de los sistemas de polímeros expandibles para el sistema gastrorretentivo y la dosificación sólida de liberación controlada.

Formulación 1	500 mg	%	Formulación 2	500 mg	%
Compuesto A	50	10	Compuesto A	50	10
POLYOX N-1105	180	36	CMC 7L2P	180	36
NaCl	75	15	NaCl	75	15
Chitopharm S	20	4	ChitoClear 3568	20	4
Protanal LF 200M	75	15	Protanal LF 200M	75	15
Lactosa	62,5	12,5	Lactosa	62,5	12,5
Ac-Di-Sol	35	7	Ac-Di-Sol	35	7
Estearato de Mg	2,5	0,5	Estearato de Mg	2,5	0,5
total	500	100	total	500	100

Formulación 3	500 mg	%
Compuesto A	50	10
POLYOX 205	180	36

35

ES 2 753 198 T3

NaCl	75	15
ChitoClear 3568	20	4
Protanal LF 200M	75	15
Lactosa	62,5	12,5
Ac-Di-Sol	35	7
Estearato de Mg	2,5	0,5
total	500	100

Perfiles de liberación de fármacos de las formulaciones 1 a 3

Se llevaron a cabo estudios de disolución de fármacos a partir de comprimidos en 900 ml de medio de disolución, solución de Tween 80 al 1% con NaAc 10 mM a pH 4,0, a 100 rpm usando el procedimiento de cesta USP I. El contenido del fármaco en los comprimidos fue de 10%. Los resultados se muestran en la FIG. 1.

Perfiles de hinchamiento de las formulaciones 1 a 3

Las proporciones de hinchamiento de las formulaciones de los comprimidos 1 a 3 se determinaron por porcentaje de ganancia de peso. La absorción de agua de los comprimidos se llevó a cabo en una solución de 500 ml a 37°C con NaAc 10 mM a pH 4,0, usando el sistema de disolución Distek.

% de ganancia de peso				
Formulación	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1	148	222	315	409
2	165	248	358	320
3	162	258	389	508

5.5. Ejemplo 5: formulaciones de liberación controlada 4 a 7

El Compuesto A fue formulado en comprimidos de 500 mg por compresión directa. La carga del fármaco es del 10%. Los datos a continuación muestran la evaluación in vitro del perfil de liberación y la absorción de agua de los sistemas de polímeros expandibles para el sistema gastrorretentivo y la dosificación sólida de liberación controlada. Las formulaciones 4, 5 y 6 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Formulación 4	500 mg	%	Formulación 5	500 mg	%
Compuesto A	50	10	Compuesto A	50	10
POLYOX N-12K	250	50	POLYOX N-12K	250	50
Lactosa	57,5	11,5	Lactosa	57,5	11,5
Protanal LF 200M	70	14	Protanal LF 200D	70	14
Natrosol L Pharm	70	14	Natrosol L Pharm	70	14
Estearato de Mg	2,5	0,5	Estearato de Mg	2,5	0,5
total	500	100	total	500	100

Formulación 6	500 mg	%	Formulación 7	500 mg	%
Compuesto A	50	10	Compuesto A	50	10
POLYOX N-12K	250	50	POLYOX N-12K	180	36

ES 2 753 198 T3

Lactosa	57,5	11,5	Lactosa	57,5	11,5
Gelcarin GP 379	70	14	Chitopharm S	70	14
	70		Protanal LF	70	
Natrosol L Pharm		14	200D		14
	2,5		Natrosol L	70	
Estearato de Mg		0,5	Pharm		14
			Estearato de Mg	2,5	0,5
total	500	100	total	500	100

Perfiles de liberación de fármacos de las formulaciones 4 a 7

Se llevaron a cabo estudios de disolución de fármacos a partir de comprimidos en 900 ml de medio de disolución, SLS al 0,2% con NaAc 10 mM a pH 4,0, a 100 rpm usando el procedimiento de cesta USP I. Los resultados se muestran en la FIG. 2.

5

Perfiles de hinchamiento de formulaciones 4 a 7

Las relaciones de hinchamiento de las formulaciones de comprimidos 4 a 7 se determinaron por porcentaje de ganancia de peso. La absorción de agua de los comprimidos se llevó a cabo en 500 ml de solución a 37°C con una solución de HCl 0,01 N, usando el sistema de disolución Distek.

% de ganancia de peso			
Formulación	1 hr	2 hr	6 hr
4	132	176	249
5	147	180	249
6	139	176	209
7	156	252	664

10

5.6. Ejemplo 6: formulaciones de liberación controlada 8 a 11

El compuesto A se formuló en comprimidos de 250 mg por compresión directa. La carga del fármaco es del 20%. Los datos a continuación muestran la evaluación in vitro del perfil de liberación y la absorción de agua de los sistemas de polímeros expandibles para el sistema gastrorretentivo y la dosificación sólida de liberación controlada.

Formulación 8	250 mg	%	Formulación 9	250 mg	%
Compuesto A	50	20	Compuesto A	50	20
POLYOX N-12K	82	32,8	POLYOX N-12K	85	34
NaCl en polvo	26	10,4	NaCl en polvo	30	12
Chitopharm M	30	12	Chitopharm S	33	13,2
Protanal LF 200M	21	8,4	Protanal LF 200M	19	7,6
Natrosol M Pharm	21	8,4	Natrosol G Pharm	32	12,8
Avicel PH-102	19	7,6	Estearato de Mg	1	0,4
Estearato de Mg	1	0,4			
total	250	100	total	250	100

ES 2 753 198 T3

Formulación 10	250 mg	%	Formulación 11	250 mg	%
Compuesto A	50	20	Compuesto A	50	20
POLYOX N-12K	85	34	POLYOX N-12K	85	34
NaCl en polvo	30	12	NaCl en polvo	15	6
Eudragit E PO	33	13,2	Eudragit E PO	33	13,2
Protanal LF 200M	19	7,6	Lactosa	20	8
Natrosol G Pharm	32	12,8	CMC 7LF	19	7,6
Estearato de Mg	1	0,4	Natrosol G Pharm	27	10,8
			Estearato de Mg	1	0,4
total	250	100	total	250	100

Perfiles de liberación de fármacos de las formulaciones 8 a 11

Se llevaron a cabo estudios de disolución de fármacos a partir de comprimidos en medio de disolución de 900 ml, SLS al 0,2% con NaAc 10 mM a pH 4,0, a 100 rpm usando el procedimiento de cesta USP I. Los resultados se muestran en la FIG. 3.

5

Perfiles de hinchamiento de las formulaciones 8 a 11

Las relaciones de hinchamiento de las formulaciones de comprimidos 8 a 11 se determinaron por porcentaje de ganancia de peso. La absorción de agua de los comprimidos se llevó a cabo en 500 ml de solución a 37°C con una solución de HCl 0,01 N, usando el sistema de disolución Distek.

% de ganancia de peso		
Formulación	1 hr	2 hr
8	197	252
9	175	219
10	175	164
11	186	187

10

5.7. Ejemplo 7: formulaciones de liberación controlada 12 a 15

Las formulaciones de este ejemplo no están dentro del alcance de las reivindicaciones. Los datos que se muestran a continuación muestran el perfil de liberación *in vitro* de las Formulaciones 12 a 15, que son comprimidos de liberación controlada sin efectos de hinchamiento. Las composiciones de las formulaciones 12 a 15 están en porcentaje en peso. La carga del fármaco es de 20%.

15

Formulación	12	13	14	15
Compuesto A	20	20	20	20
HPMC E5LV		20		
HPMC K100LV	30	10	30	
Kollidon SR				10
Polyox N-80				
Polyox 1105				
MCC	49,5			

ES 2 753 198 T3

Lactosa		49,5	49,5	69,5
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5

Perfiles de liberación de fármacos de las formulaciones 12 a 15

Se llevaron a cabo estudios de disolución del fármaco a partir de comprimidos en 900 ml de medio de disolución, SLS al 0,2% con NaAc 10 mM a pH 4,0, a 50 rpm usando el procedimiento de paleta USP II. Los resultados se muestran en la FIG. 4.

5

5.8. Ejemplo 8: formulaciones de liberación controlada 16 a 21

Las formulaciones de este ejemplo no están dentro del alcance de las reivindicaciones. Los datos que se muestran a continuación muestran el perfil de liberación *in vitro* de las Formulaciones 16 a 21, que son comprimidos de liberación controlada sin efectos de hinchamiento. Las composiciones de las formulaciones 16 a 21 están en porcentaje en peso. La carga del fármaco es de 20%.

10

Formulación	16	17	18	19	20	21
Compuesto A	20	20	20	20	10	10
HPMC E5LV	10				20	
HPMC K100LV	20				10	30
Kollidon SR				20		
Polyox N-80		20				
Polyox 1105		10	30			
MCC						
Lactosa	49,5	49,5	49,5	59,5	59,5	59,5
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Perfiles de liberación de fármacos de las formulaciones 16 a 21

Se llevaron a cabo estudios de disolución de fármacos a partir de comprimidos en 900 ml de medio de disolución, SLS al 0,2% con NaAc 10 mM a pH 4,0, a 50 rpm usando el procedimiento de paleta USP II. Los resultados se muestran en la FIG. 5.

15

5.9. Ejemplo 9: formulaciones de liberación controlada adicionales

Los comprimidos a continuación presentan formulaciones adicionales del Compuesto A que se prepararon y probaron de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria para el porcentaje de ganancia de peso y el porcentaje de liberación de fármaco. Las formulaciones 46-50, 55, 74-75, 81, 85, 87 y 90 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

20

Las formulaciones 46-50, 55, 74-75, 85, 87 y 90 no están dentro del alcance de las reivindicaciones

Formulación	#28	#29	#30	#31	#32	#33
Compuesto A	20	20	20	20	20	20
Polyox	34 ^a	34 ^a	32,8 ^a	30,4 ^b	30,4 ^b	34,4 ^b
NaCl en polvo	12	6	10,4	8,8	8,8	
Chitopharm M	13,2	13,2	12	13,2	13,2	13,2
Protanal LF200M	7,6		8,4	7,6		9,2
Natrosol	12,8 ^c	10,8 ^d	8,4 ^d	12 ^d	12 ^d	9,2 ^d

ES 2 753 198 T3

Material de relleno		8 ^e	7,6 ^f	7,6 ^f	7,6 ^f	13,6 ^e
CMC 7LF		7,6			7,6	
Estarato de Mg	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

a: Polyox N-12K

b: Polyox 301

c: Natrosol L

d: Natrosol M

e: Lactosa

f: Avicel

Formulación	#34	#35	#36	#37	#38	#39
Compuesto A	20	20	20	20	20	20
Polyox	34 ^a	33,2 ^a	33,2 ^a	33,2 ^a	30,4 ^b	34,4 ^c
NaCl en polvo	12	6	6	6	8,8	
Chitopharm	13,2 ^d	13,2 ^e	13,2 ^e	13,2 ^e	13,2 ^e	13,2 ^e
Protanal LF200M	7,6		7,2			9,2
Natrosol	12,8 ^f	8 ^g	8 ^g	8 ^g	12 ^g	9,2 ^g
Material de relleno		8 ^h	8 ^h	8 ^h	7,6 ^h	13,6 ^h
CMC 7LF		7,2		7,2	7,6	
Tensioactivo		4 ⁱ	4 ^j	4 ^j		
Estearato de Mg	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

a: Polyox N-12K

b: Polyox N-205 G

5 c: Polyox N-1105

d: Chitopharm S

e: Chitopharm M

f: Natrosol G

g: Natrosol M

h: Lactosa

i: SLS

j: Pluronic F108

Datos	#28	#29	#30	#31	#32	#33	#34	#35	#36	#37	#38	#39
% de ganancia de peso (2 hr)	241	217	252	313	273	296	219	213	245	258	216	285
% de liberación (8 hr)	43	50	49	22	22	16	42	41	36	61	48	50
% de liberación (24 hr)	76	82	82	68	68	54	80	66	64	80	65	69

Formulación	#40	#41	#42	#43	#44	#45
Compuesto A	20	20	20	20	20	20
Polyox N-K12	34	34	34	34	34	34
NaCl en polvo	12	12	12	6	6	6
Eudragit	13,2 ^a	13,2 ^b	13,2 ^c	13,2 ^a	13,2 ^b	13,2
Protanal LF200M	7,6	7,6	7,6			
Natrosol G	12,8	12,8	12,8	10,8	10,8	10,8

ES 2 753 198 T3

Lactosa				8	8	8
CMC 7LF				7,6	7,6	7,6
Estearato de Mg	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

a: Eudragit RLPO

b: Eudragit RSPO

c: Eudragit EPO

Formulación	#46	#47	#48	#49	#50	#51
Compuesto A	20	20	20	20	20	20
Polyox N-K12	50	50	50	50	50	36
Chitopharm S	14					14
Protanal		14 ^a	14 ^b			14 ^b
Natrosol L	14	14	14	14	14	14
Gelcarin				14 ^a	14 ^d	
Lactosa	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Protanal LF200D

b: Protanal LF200M

c: Gelcarin 379

d: Gelcarin 209

Datos	#40	#41	#42	#43	#44	#45	#46	#47	#48	#49	#50	#51
% de ganancia de peso (2 hr, HCl)	175	173	164	181	188	187	147	176	180	176	175	252
% de ganancia de peso (6 hr, HCl)	115	102	143	150	150	149	113	249	249	209	142	664
% de liberación (8 hr)	55	60	54	47	32	33	28	33	37	39	44	18
% de liberación (24 hr)	95	92	100	79	54	61	67	86	83	94	94	36

Formulación	#52	#53	#54	#55	#56	#57
Compuesto A	10	10	10	10	10	10
Polyox N-10	13,5	13,5	13,5	13,5		15,5
Polyox N-1105	36	36	36	60	36	37
Soluplus					13,5	
NaCl	10	10	10	10	10	10
Chitopharm S	6	6	6		6	3
Protanal	18 ^a	18 ^b	12 ^b		18 ^b	
Ácido cítrico			6			
Gelcarin						18
Avicel PH 102	6	6	6	6	6	6
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Protanal LF200 M

b: Protanal LF120 M

ES 2 753 198 T3

Formulación	#58	#59	#60	#61	#62	#63
Compuesto A	10	10	10	10	10	10
Polyox N-12K	40	40	40	40	40	40
NaCl	15	15	15	15	15	15
Chitopharm S					10	10
Chitoclear	10 ^a	10 ^b	10 ^c	10 ^d		
Protanal LF200M	16	16	16	16	16	6
Gelcarin GP379						10
Avicel PH 102	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Ac-Di-Sol	3	3	3	3	3	3
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Chitoclear 3568

b: Chitoclear 2832

c: Chitoclear 3504

d: Chitoclear 3548

Datos	#52	#53	#54	#55	#56	#57	#58	#59	#60	#61	#62	#63
% de ganancia de peso (2 hr, pH 4)	188	195	148	134	194	173	273	233	257	265	210	200
% de ganancia de pes (6 hr, pH 4)	410	411	171	94	428	265	621	554	609	590	459	362
% de liberación (8 hr)	42	41	59	60	33	31	9	18	15	16	17	16
% de liberación (24 hr)	78	76	95	89	65	86	20	43	39	38	45	32

Formulación	#64	#65	#66	#67	#68	#69
Compuesto A	10	10	10	10	10	10
Polyox N-1105	36		36			
NaCl	15	15	15	15	15	15
Chitopharm S			4			
Chitoclear 3568	4	4		4	4	4
Protanal	15	15	15	15	15	15
Agente de hinchamiento		36 ^a		36 ^b	36 ^c	36 ^d
Lactosa	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Ac-Di-Sol	7	7	7	7	7	7
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Natrosol M

b: CMC 7L2P

c: Polyox 205

d: Natrosol G

ES 2 753 198 T3

Formulación	#70	#71	#72	#73	#74	#75
Compuesto A	10	10	10	10	10	10
Eudragit					12 ^a	12 ^b
Polyox N-1105	38	38				
Polyox N-12K					38	38
NaCl	12	12	12	12	4	4
Chitoclear 3568	4	4	4	4		
Protanal	10	10	10	10		
Agente de hinchamiento			38 ^c	38 ^d	13,5 ^e	13,5 ^e
Primojel	10					
Lactosa	15,5	16	15,5	15,5	12	12
Ac-Di-Sol		10	10	10	10	10
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Eudragit EPO

b: Eudragit E100

c: CMC 7LF

d: Natrosol G

e: CMC 7L2P

Datos	#64	#65	#66	#67	#68	#69	#70	#71	#72	#73	#74	#75
% de ganancia de peso (2 hr, pH 4)	261	260	223	250	257	237	233	226	225	214	204	170
% de ganancia de peso (6 hr, pH 4)	517	567	409	320	508	439	422	461	250	431	380	172
% de liberación (8 hr)	21	13	33	60	25	24	26	14	57	20	16	40
% de liberación (24 hr)	59	41	67	88	68	55	60	43	81	69	61	88

Formulación	#76	#77	#78	#79	#80	#81
Compuesto A	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Polyox N-1105	36	18		39		10
NaCl	15	15	15	15	14	14
Chitoclear 3568	4	4	4	15	4	
Protanal	15	15	15	4	7,2	
Agente de hinchamiento		18 ^a	36 ^a		42,8 ^b	32 ^a
Eudragit EPO						10
Lactosa	15,8	15,8	15,8	15,8	14,8	14,8
Ac-Di-Sol	7	7	7	7	10	12
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: CMC 7L2P

b: CMC 7LF

ES 2 753 198 T3

Formulación	#82	#83	#84	#85	#86	#87
Compuesto A	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Polyox N-1105			36	28		25,1
Polyox (otro)	33,6 ^a		14 ^b	15,6 ^b	10,7 ^c	
NaCl	14	14	14	14	14,4	14
Chitopharm S	5,2	4	4	3,2	5,3	3,2
Protanal	12 ^d	6,8 ^d	12 ^d		17,1 ^e	
Agente de hinchamiento		44 ^f		16 ^g		14,5 ^g
Lactosa	16	14	12,8	16	18,7	18
MCC					18,7	18
Ácido cítrico					8	
Disgregante	12 ^h	10 ⁱ				
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Polyox N80

b: Polyox N10

c: Polyox N12K

d: Protanal LF200M

e: Protanal LF 120M

f: CMC 7L2P

g: Gelcarin 209

h: Primojel

i: Ac-Di-Sol

Datos	#76	#77	#78	#79	#80	#81	#82	#83	#84	#85	#86	#87
% de ganancia de peso (2 hr, pH 4)	226	233	235	204	234	199	179	214	196	179	162	173
% de ganancia de peso (6 hr, pH 4)	459	432	405	408	323	170	376	192	338	239	228	316
% de liberación (8 hr)	17	37	39	9	34	27	33	78	31	49	62	20
% de liberación (24 hr)	48	62	51	16	52	75	68	89	80	95	89	52

Formulación	#88	#89	#90	#91	#92	#93
Compuesto A	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7	6,7
Polyox N-750					20	10
Polyox (otro)			14,4 ^a	20 ^b		10 ^c
NaCl	14	14	14	15	15	15
Chitopharm S	4					
Chitoclear 3568		4		5	5	5
Protanal LF200M	6,8	12		5	5	5
Agente de hinchamiento	26,7 ^d		14,4 ^e			
Lactosa	14	14,4	16	47,8	47,8	47,8

ES 2 753 198 T3

MCC	16	14,4	16			
Ac-Di-Sol	10	10	10			
Estearato de Mg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

a: Polyox N12K

b: Polyox N-1105

c: Polyox N10

d. CMC 7L2P

e: Gelcarin 379

Datos	#88	#89	#90	#91	#92	#93
% de ganancia de peso (2 hr, pH 4)	211	255	122	170	--	--
% de ganancia de peso (6 hr, pH 4)	205	403	62	335	--	--
% de liberación (8 hr)	62	46	65	12	12	12
% de liberación (24 hr)	77	65	82	21	23	22

5.10. Ejemplo 10: formulaciones de comprimido bicapa

- 5 Se prepararon comprimidos bicapa para lograr la liberación pulsátil del fármaco y/o la liberación inmediata seguido de la liberación controlada. Se preparó una capa de liberación inmediata con una capa de liberación controlada para los comprimidos bicapa. El comprimido bicapa se preparó de la siguiente manera: cargar la porción de retención gástrica (750 mg) en la matriz y comprimir manualmente; cargar 100 mg de la capa de liberación inmediata (Tabla 1) por encima; comprimir utilizando una prensa Carver.

10 Tabla 1: Formulación de la capa de liberación inmediata

Compuesto A	10,0
Celulosa microcristalina	26,25
Lactosa Monohidratada	60,0
Croscarmelosa de sodio	3,0
Estearato de magnesio	0,75
Total	100

Los perfiles de liberación de los comprimidos bicapa frente a los comprimidos de 50 mg con una fuerza de 1360,777 kg se muestran en la Figura 18.

5.11. Ejemplo 11: formulaciones de comprimido bicapa gastrorretentivo

- 15 Se prepararon comprimidos bicapa para combinar la función gastrorretentiva y el perfil de liberación extendida en una unidad de dosis. Las formulaciones 13, 14 y 16 se usaron cada una como la capa de liberación extendida. La formulación de la capa gastrorretentiva se proporciona como sigue en la Tabla 2. El comprimido bicapa se preparó de la siguiente manera: cargar la porción gastrorretentiva (500 mg) en la matriz y comprimir manualmente; cargar 250 mg de la capa de liberación prolongada (por ej., Formulación 13, 14 o 16) por encima; comprimir utilizando una prensa Carver.

20

Tabla 2: Formulación de la capa gastrorretentiva

Polyox 1105	16
NaCl en polvo	16
Chitoclear 3568	12
Protanal LF 200M	12

ES 2 753 198 T3

Avicel PH-102	43,5
Estearato de Mg	0,5
Total (%)	100

Se prepararon comprimidos gastrorretentivos de dos capas como formulaciones 94, 95 y 96 (tabla 3). Los perfiles de liberación de los comprimidos bicapa se muestran en la Figura 19.

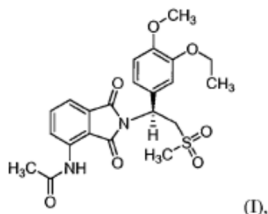
Tabla 3: Formulación de comprimidos bicapa gastrorretentivos

Formulación #	Capa ER (250mg)	Capa GR (500mg)
94	13	217
95	14	217
96	16	217

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral de liberación controlada que comprende:

(i) un compuesto de fórmula (I):



5 o un polimorfo, solvato o hidrato aceptable para uso farmacéutico del mismo;

- (ii) un excipiente de hinchamiento;
- (iii) un polímero catiónico en pH ácido;
- (iv) un polímero aniónico en pH ácido; y

10 en el que el que el excipiente de hinchamiento se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa, óxido de polietileno, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosas, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio,

en el que el polímero catiónico en pH ácido se selecciona del grupo que consiste en quitosano, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2), poli(butil metacrilato-co-2-dimetilaminoetil metacrilato-co-metil metacrilato) (1:2:1) y copolímeros de ácido acrílico reticulado, y

15 en el que el polímero aniónico en pH ácido se selecciona del grupo que consiste en un alginato, carboximetilcelulosa de sodio, sulfato de condroitina, carragenina, glicosaminoglicanos, mucopolisacáridos, pectina, gelatina y ácido hialurónico.

20 2. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que el polímero catiónico en pH ácido es quitosano, el polímero aniónico en pH ácido es un alginato y el excipiente de hinchamiento es hidroxietilcelulosa u óxido de polietileno.

3. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el polímero aniónico en pH ácido es un alginato de sodio.

4. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un disgregante.

25 5. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de la reivindicación 4, en la que el disgregante se selecciona del grupo que consiste en agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otros alginatos, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

30 6. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de las reivindicaciones 4 o 5, en la que el disgregante es celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio o almidón glicolato de sodio.

7. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un lubricante.

35 8. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de la reivindicación 7, en la que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral liviano, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, un gel de sílice silicoide, un aerosol coagulado de sílice sintética, un dióxido de silicio pirogénico y sus mezclas.

9. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma farmacéutica es un comprimido, comprimido oblongo, cápsula o líquido.

40 10. La forma farmacéutica oral de liberación controlada de la reivindicación 9, en la que la forma farmacéutica es un comprimido de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 750 mg o 1000 mg.

FIGURA 1

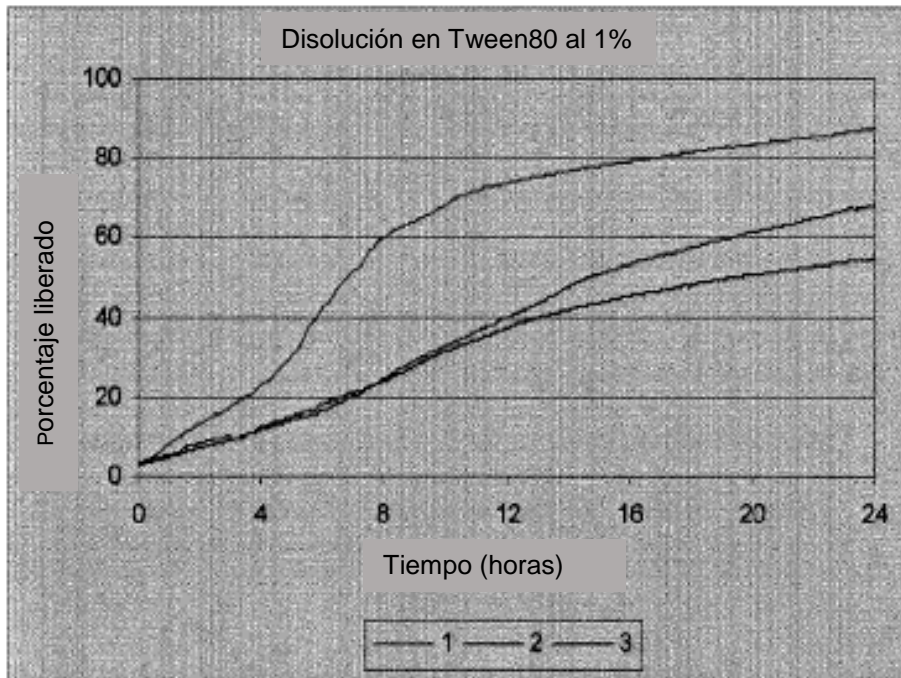


FIGURA 2

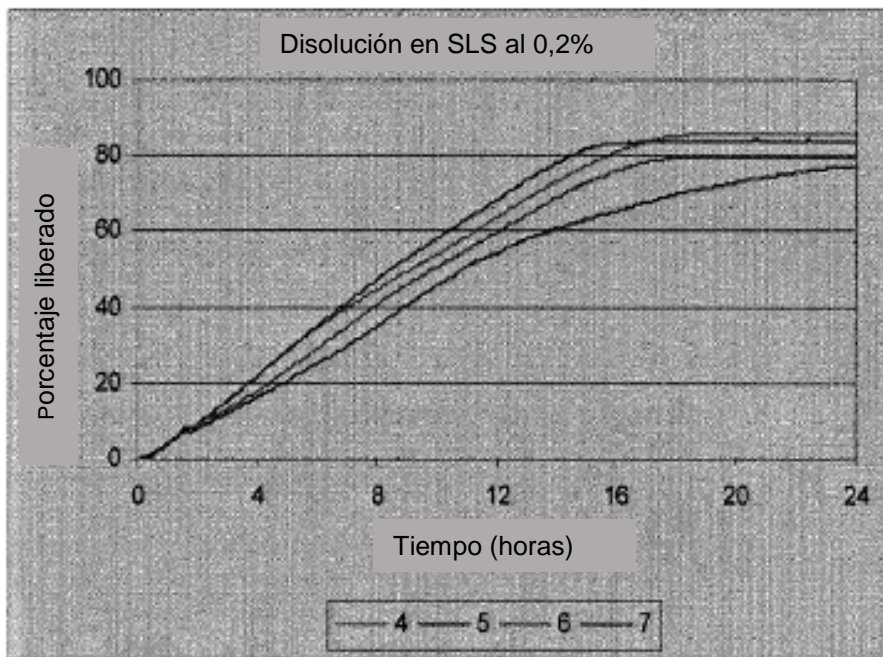


FIGURA 3

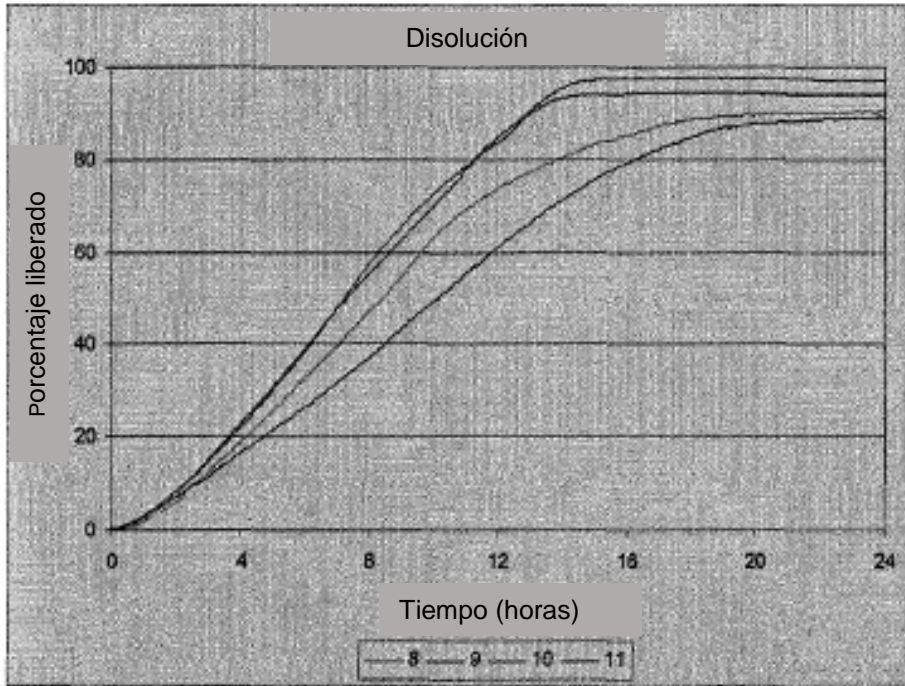


FIGURA 4

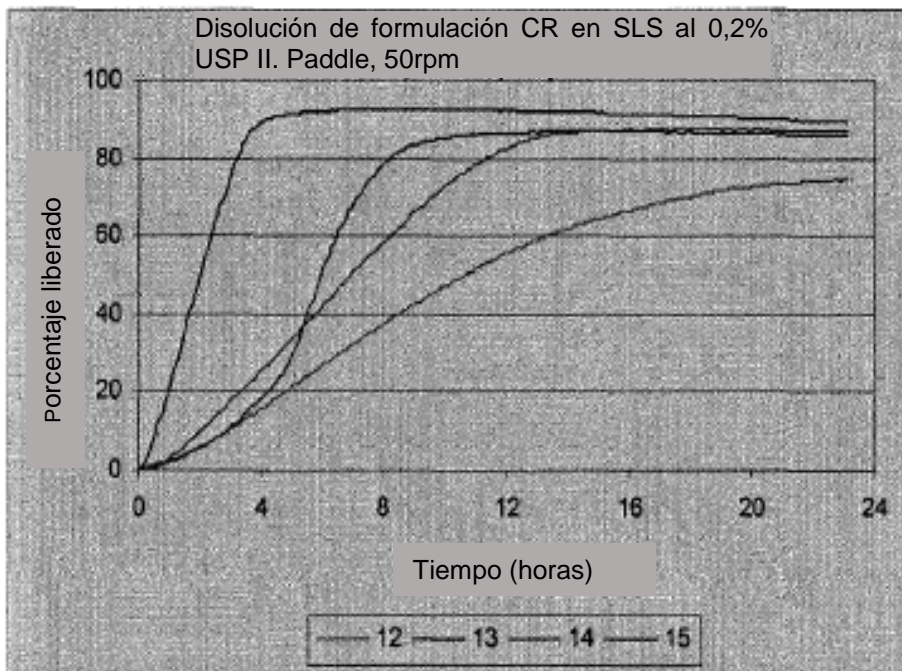


FIGURA 5

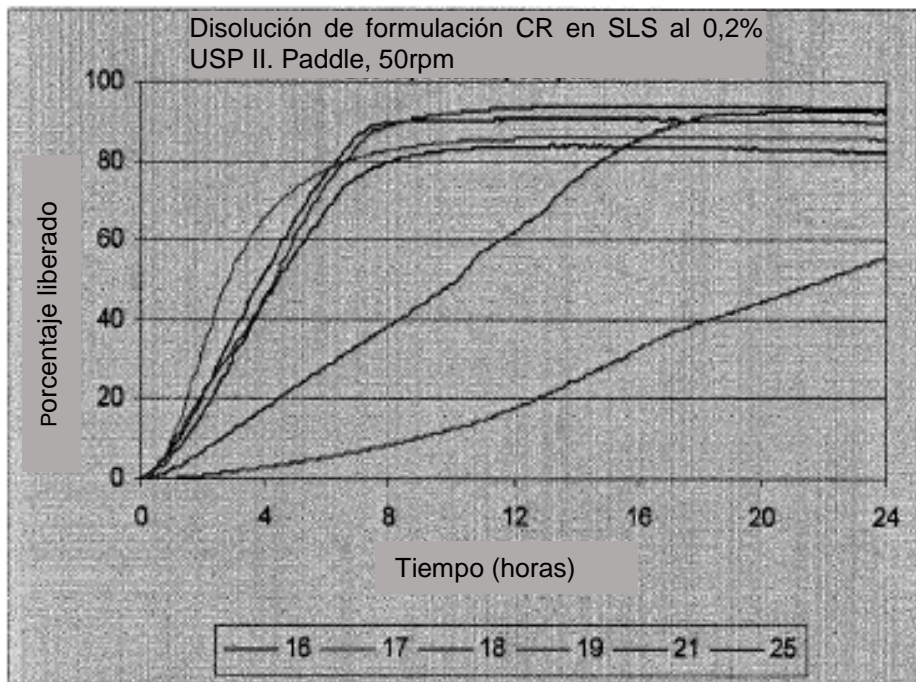


FIGURA 6

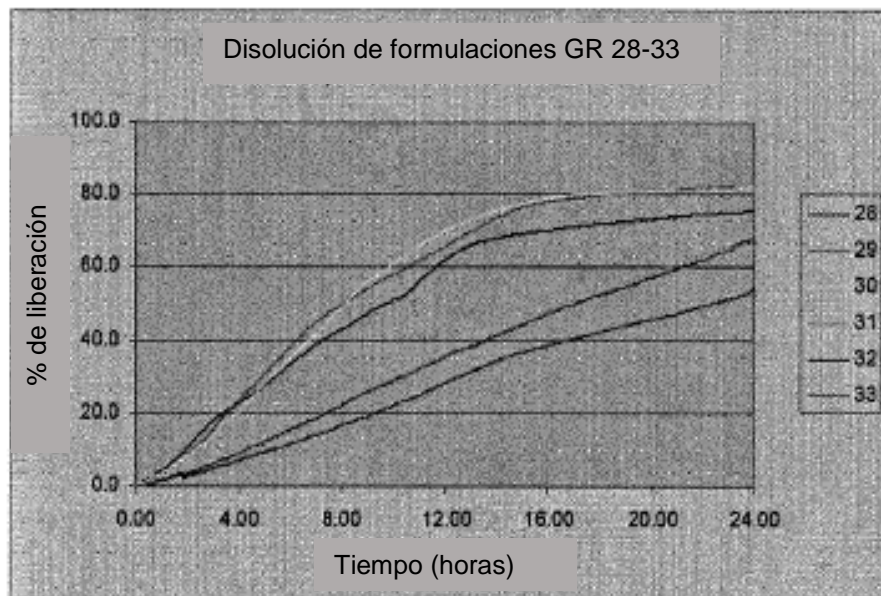


FIGURA 7

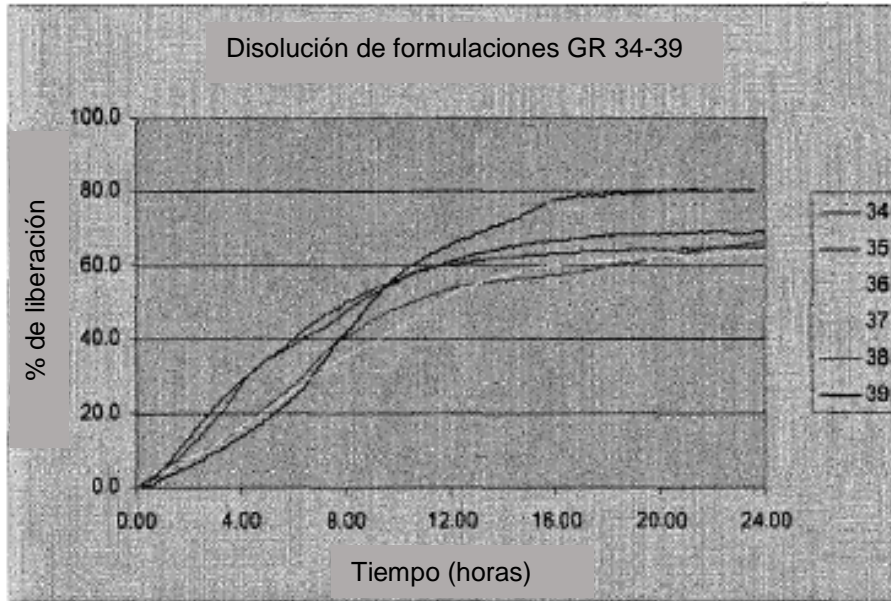


FIGURA 8

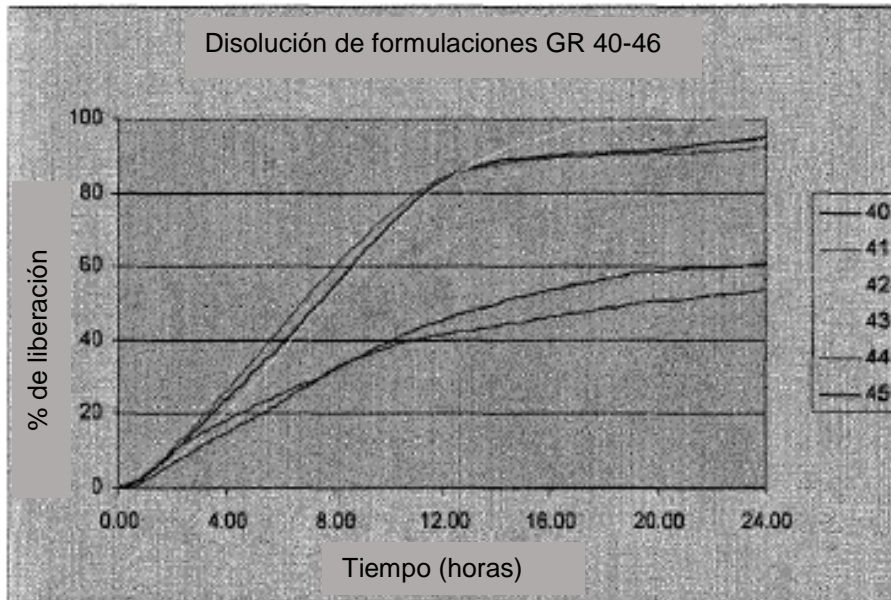


FIGURA 9

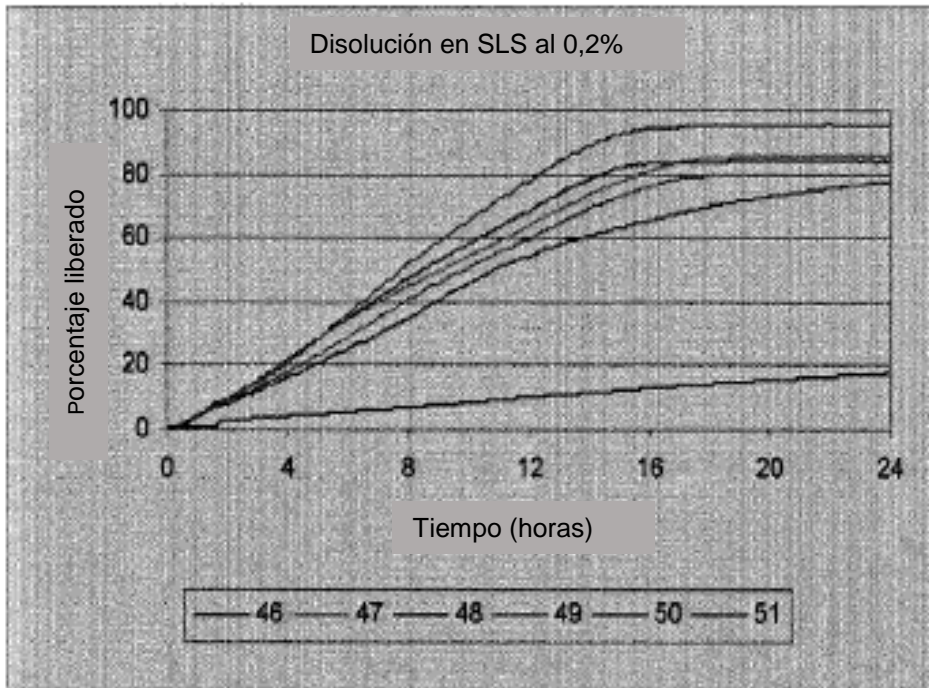


FIGURA 10

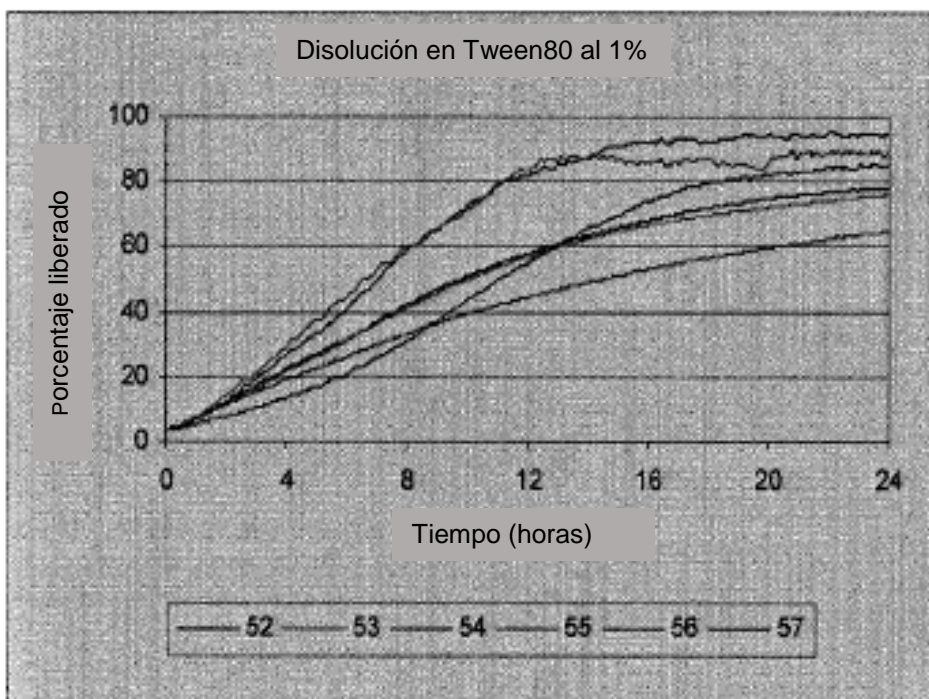


FIGURA 11

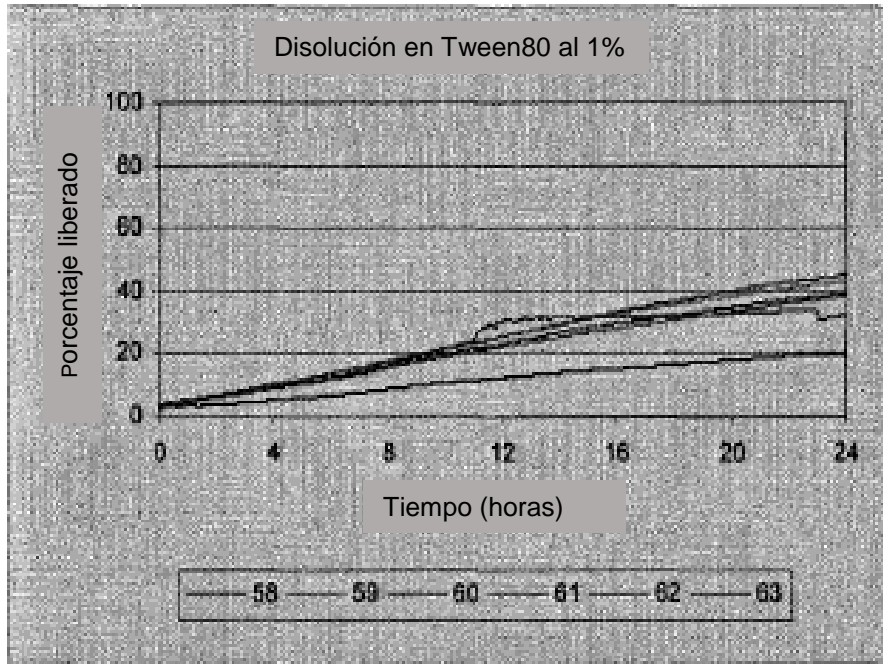


FIGURA 12

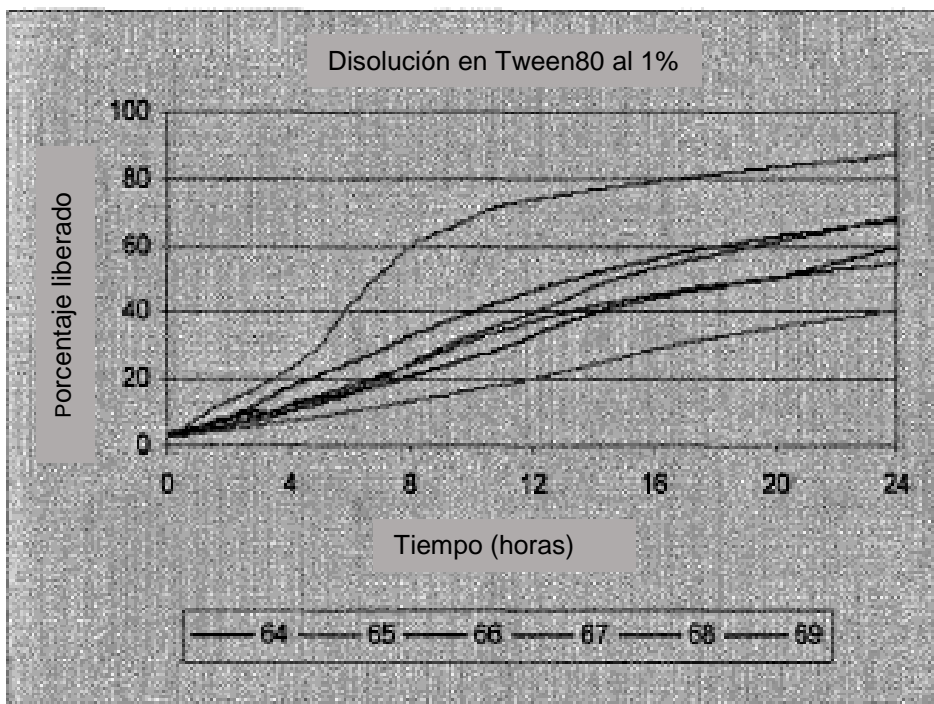


FIGURA 13

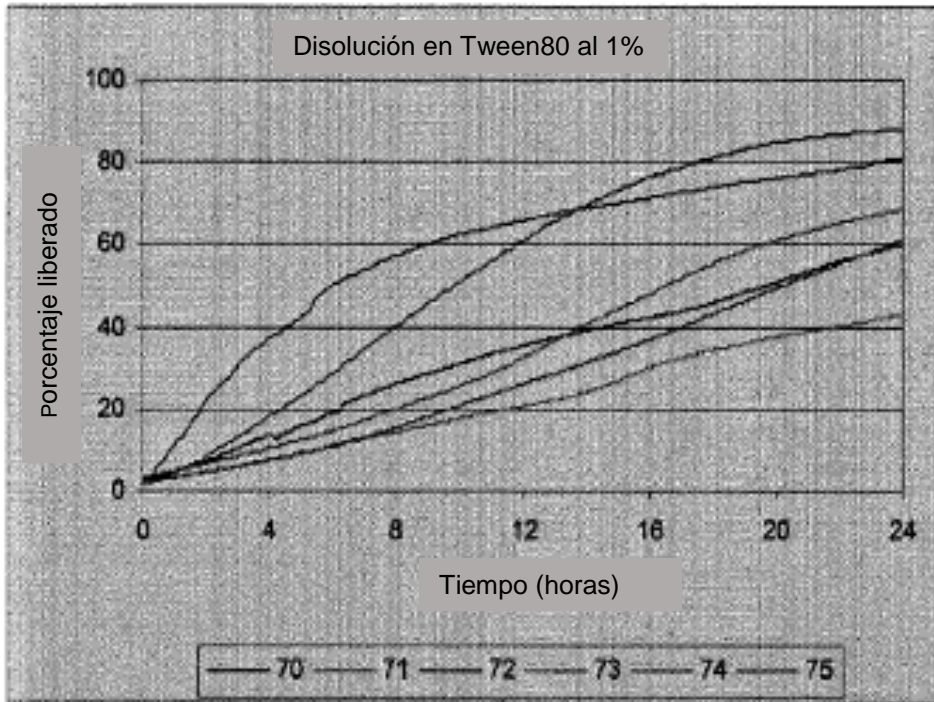


FIGURA 14

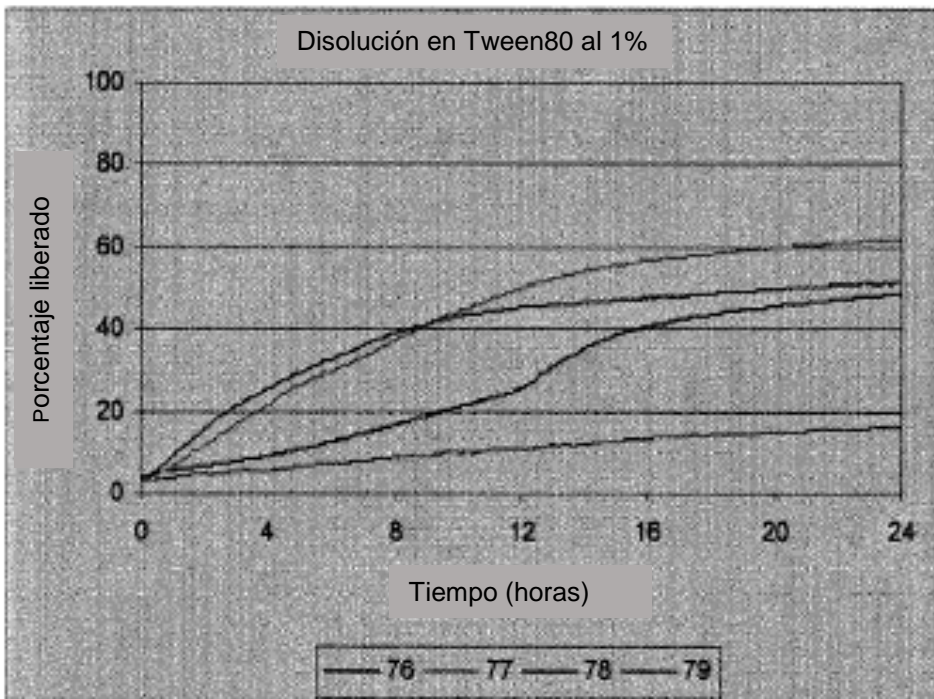


FIGURA 15

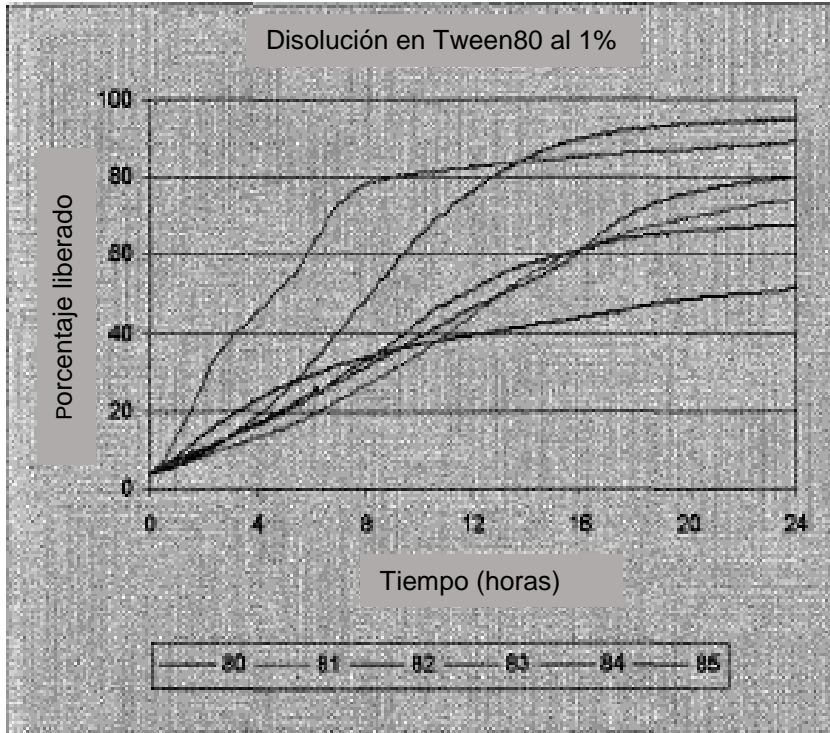


FIGURA 16

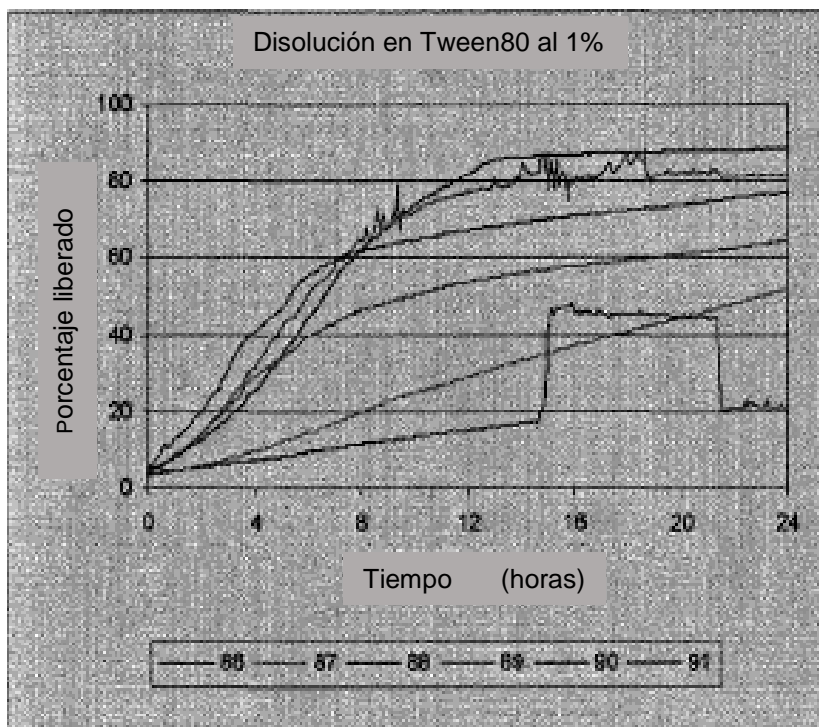


FIGURA 17

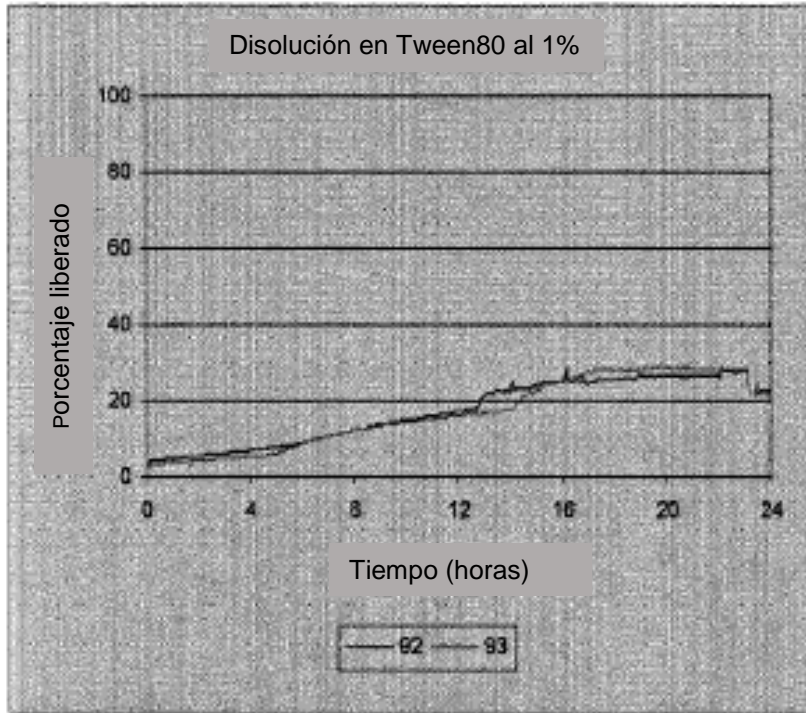


FIGURA 18

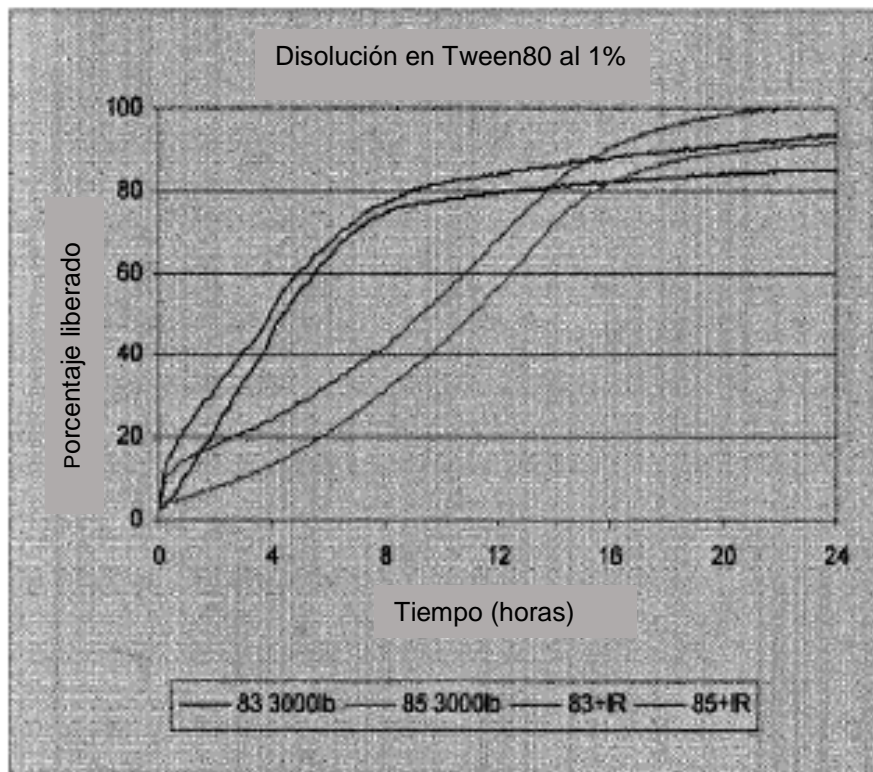


FIGURA 19

