

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 924**

51 Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/US2014/041021**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14197660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14735770 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3003284**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de hidroxilasa del HIF**

30 Prioridad:

06.06.2013 US 201361831909 P

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

14.10.2020

73 Titular/es:

**FIBROGEN, INC. (100.0%)
409 Illinois Street
San Francisco, CA 94158, US**

72 Inventor/es:

**CONCA, DAVID;
FLIPPIN, LEE, ALLEN;
LEIGH, SCOTT, DAVID;
WITSCHI, CLAUDIA y
WRIGHT, LEE, ROBERT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 786 924 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

Formulaciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de hidroxilasa del HIF

5 ANTECEDENTES

[0001] La presente invención se refiere en general a formulaciones farmacéuticas de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético.

10 [0002] El [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (denominado alternativamente en el presente documento como Compuesto A) es un inhibidor potente del prolilo del factor inducible por hipoxia (HIF) hidroxilasa, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 7,323.475. Los inhibidores de la prolilo hidroxilasa de HIF son útiles para aumentar la estabilidad y/o actividad de HIF, y útiles, entre otras cosas, para tratar y prevenir trastornos asociados con HIF, incluyendo anemia y trastornos relacionados con isquemia e hipoxia.

15 [0003] Recientemente se descubrió que el Compuesto A sufre descomposición después de la exposición a la luz. Hasta ahora, las formulaciones farmacéuticas de un compuesto que proporcionan la fotoestabilidad necesaria del compuesto aún no han sido enseñados.

20 SUMARIO

[0004] La presente divulgación satisface la necesidad de proporcionar fotoestabilidad de un compuesto y otros, proporcionando una formulación farmacéutica que comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante. En un primer aspecto de la invención, una tableta de la invención comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un colorante adicional seleccionado del grupo que consiste en un colorante azul, un colorante rojo, un colorante naranja, un colorante amarillo y combinaciones de los mismos, y en donde

30 (i) el agente fotoestabilizante se mezcla en la tableta; o
 (ii) la tableta comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento y el agente fotoestabilizante se mezcla en el núcleo de la tableta; o
 (iii) la tableta comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento y el núcleo de la tableta comprende ácido [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y el excipiente farmacéuticamente aceptable, y el el recubrimiento comprende el agente fotoestabilizante.

[0005] En una realización, los bloques de agente fotoestabilizante de luz en un rango de longitud de onda de entre 200 y 550 nm.

40 [0006] En una realización, el colorante se selecciona del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, indigotina, indigotina laca alumínica, y combinaciones de los mismos.

45 [0007] En una realización, la formulación farmacéutica comprende de 20 mg a 200 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético.

50 [0008] En una realización, el recubrimiento está presente en la pastilla en una cantidad que es de 3% a 8% p/p basado en el peso del núcleo del comprimido. En otra realización, el núcleo del comprimido comprende del 22% al 28% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (basado en el peso del núcleo de la tableta). En otra realización más, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

55 [0009] En una realización, el recubrimiento comprende agente fotoestabilización al 0,1% a 50% p/p (basado en el recubrimiento de peso). En algunas realizaciones, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, Indigotina, Indigotina laca alumínica y combinaciones de los mismos. En otra realización, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y Allura Red AC laca alumínica.

60 [0010] Un segundo aspecto de la invención proporciona una cápsula que comprende un relleno de la cápsula y una cubierta de la cápsula, en donde el relleno de cápsula comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y la cubierta de la cápsula comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizador comprende dióxido de titanio

65

y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en un tinte azul, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos.

5 [0011] En una realización, el relleno de cápsula comprende de 12% a 15% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (Basado en el peso del relleno de la cápsula). En otra realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

10 [0012] En una realización, la cubierta de la cápsula comprende el agente fotoestabilizante en una cantidad de desde 1,8% a 6% p/p (en base al peso de la cubierta de la cápsula). En algunas realizaciones, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un colorante adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y combinaciones de los mismos.

15 [0013] En aún otro aspecto de la invención, el comprimido o la cápsula de la invención es para uso en un método para tratar, el tratamiento previo, o retrasar la aparición o progresión de una afección mediada al menos en parte por el factor inducible por hipoxia (HIF). El método comprende administrar a un paciente que lo necesite, una tableta o una cápsula como se describe en este documento.

20 [0014] En otro aspecto más de la invención, la tableta o cápsula de la invención es para usar en un método para tratar, pretratar o retrasar el inicio o la progresión de la anemia. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite, una tableta o una cápsula como se describe en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 [0015]

FIG. 1 ilustra los cromatogramas de HPLC de los polvos del Compuesto A antes y después de la exposición a la luz solar. Vea el Ejemplo 1 para más detalles.

30 FIG. 2A y 2B ilustran la cantidad de producto de fotodegradación en tabletas que contienen 20 mg (Figura 2A) o 100 mg (Figura 2B) del Compuesto A tras la exposición a la luz. Los comprimidos están recubiertos con una fórmula de recubrimiento que contiene Allura Red AC/Indigotina/dióxido de titanio (etiquetado como Allura Red AC/Indigotina en figuras), Allura Red AC/dióxido de titanio (etiquetado como Allura Red AC en figuras) u óxido de hierro rojo/dióxido de titanio (etiquetado como óxido de hierro rojo en las figuras). Vea el ejemplo 2 para más detalles.

35 FIG. 3A y 3B ilustran la cantidad de producto de fotodegradación en tabletas que contienen 20 mg (Figura 3A) o 100 mg (Figura 3B) del Compuesto A tras la exposición a la luz. Las tabletas están recubiertas con una variedad de fórmulas de recubrimiento rosa/durazno. Vea el ejemplo 2 para más detalles.

40 FIG. 4 demuestra la cantidad de producto de fotodegradación en cápsulas cubiertas con películas de gelatina que contienen diversos agentes fotoestabilizantes tras la exposición a la luz. Vea el Ejemplo 3 para más detalles.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

50 [0016] Tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

[0017] Las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" y similares incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye tanto un único compuesto como una pluralidad de compuestos diferentes.

55 [0018] El término "aproximadamente" cuando se usa antes de una designación numérica, por ejemplo, temperatura, tiempo, cantidad y concentración, incluyendo un rango, indica aproximaciones que pueden variar por $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$.

60 [0019] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados como se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento se puede usar en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen los métodos, dispositivos y materiales preferidos. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a anteceder dicha divulgación en virtud de una invención anterior.

65

[0020] La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, procedimientos convencionales de química, bioquímica, biología molecular, biología celular, genética, inmunología y ciencias farmacéuticas, dentro de la experiencia de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la literatura. (Véase, *por ejemplo*, Gennaro, AR, ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. et al., Eds., Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; DM Weir, y CC Blackwell, eds. (1986) Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. et al., Eds. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2^a edición, Vols I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, FM et al., Eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4^a edición, John Wiley & Sons; Ream et al., Eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press; Newton & Graham eds. (1997) PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2^a ed., Springer Verlag; Farmacopea Europea (Ph. Eur.), 7^a edición; Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y el National Formulary (NF), USP 35 - NF 30.

[0021] el término "API" es la abreviatura de "ingrediente farmacéutico activo" como se usa en el presente documento, API se refiere al Compuesto A, o [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético.

[0022] El término "bloquear luz" se refiere a prevenir o reducir la transmitancia de la luz mediante la absorción, lo que refleja, refracta, difracción, dispersión, y/o dispersión de luz. Cuando un tinte bloquea la luz en un cierto rango de longitud de onda, el tinte previene o reduce la transmisión de luz en ese rango de longitud de onda al absorber, reflejar, refractar, difractar, dispersar y/o dispersar la luz.

[0023] El término "cápsula" se refiere a una forma de dosificación sólida de una formulación farmacéutica que comprende una cápsula de cáscara y un relleno de cápsula.

[0024] El término "relleno de cápsula" se refiere al material encerrado dentro de una cubierta de la cápsula. Típicamente, el relleno de la cápsula comprende el ingrediente farmacéutico activo (API) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La cantidad de API en el relleno de la cápsula se puede expresar como un porcentaje en peso de API basado en el peso total del relleno de la cápsula (p/p%).

[0025] El término "cubierta de la cápsula" se refiere a una capa exterior de una cápsula. La cubierta de la cápsula comprende gelatina, polímeros de celulosa u otros materiales adecuados que permitirían la administración de la API. La cubierta de la cápsula puede ser una cubierta dura que consiste en una tapa telescópica y una pieza del cuerpo en una gama de tamaños estándar. La tapa y la pieza del cuerpo pueden sellarse después de agregar el relleno de la cápsula. Dichas cápsulas de cubierta dura se usan típicamente para administrar API en polvo seco en el relleno de la cápsula. La cubierta de la cápsula puede ser una cubierta blanda de una sola pieza utilizada para administrar API como una solución o suspensión en el relleno de la cápsula. En las cápsulas de la invención, la cubierta de la cápsula comprende el agente fotoestabilizante. La cantidad de agente fotoestabilizante en la cubierta de la cápsula se puede expresar como un porcentaje en peso de agente fotoestabilizador basado en el peso total de la cubierta de la cápsula (% p/p). En una realización, la cubierta de la cápsula comprende gelatina (una cubierta de gelatina). En otra realización, la cubierta de la cápsula comprende hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (una cubierta de HPMC).

[0026] El término "tinte", como se usa en todo, incluye tintes verdaderos (como se define en el color y la química de tinte), lacas de colorantes y pigmentos. Un tinte verdadero (como se define en el color y la química del tinte) es una sustancia coloreada (incluido el color blanco) que es soluble en agua y/o un solvente orgánico y tiene una afinidad con el sustrato al que se aplica de tal manera que se imparte color al sustrato. Una laca de tinte es una forma sólida e insoluble en agua de un tinte verdadero. Se fabrica mezclando un tinte verdadero con un material inerte como el hidróxido de aluminio (laca aluminica, de uso común), sulfato de bario, sulfato de calcio, óxido de aluminio (alúmina). La cantidad de tinte verdadero en el lago se expresa como "fuerza de tinte". Un pigmento es una sustancia coloreada que es insoluble en agua o solvente orgánico.

[0027] Los tintes aparecen en colores porque absorben luz en el espectro visible (400-700 nm) y transmiten, reflejan o dispersan la luz de otras longitudes de onda en el espectro visible. Un "tinte amarillo" absorbe predominantemente la luz azul y aparece de color amarillo. Un "tinte naranja" absorbe predominantemente la luz verde-azul y aparece de color naranja. Un "tinte rojo" absorbe predominantemente la luz azul-verde y aparece de color rojo. Un "tinte azul" absorbe predominantemente la luz amarilla y aparece de color azul. Un "tinte verde" absorbe predominantemente la luz roja y naranja y aparece de color verde. Un "tinte negro" absorbe la luz de todo el espectro visible y aparece de color negro. En la siguiente tabla se dan ejemplos de tinte rojo, tinte amarillo, tinte verde, tinte azul y tinte negro. Además de absorber la luz, estos colorantes pueden bloquear la luz reflejando, refractando, difractando, dispersando y/o dispersando la luz.

[0028] Los diferentes colores pueden también obtenerse mediante la mezcla de dos o más colorantes. Por ejemplo, se pueden obtener tintes anaranjados de diferentes tonos mezclando diferentes cantidades de tintes rojos y amarillos.

[0029] Los colorantes descritos en esta solicitud se denominan por su nombre principal. Un experto en la materia podría determinar fácilmente el nombre de EE.UU. del colorante o el nombre de C.I. (nombre del índice de color). Ejemplos no limitantes de colorantes se enumeran en la siguiente tabla. Las composiciones reivindicadas comprenden un tinte azul, rojo, naranja o amarillo, o una combinación de los mismos.

Color	Nombre principal	Nombre de EE.UU.	Nombre C.I.
Tinte blanco	Dióxido de titanio		CI Pigment White 6
Tinte beige	Caramelo		CI Natural Brown 10
Tinte rojo	Allura Red o Allura Red AC	FD&C Red 40	CI Food Red 17
Tinte rojo	Amaranto		CI Food Red 9
Tinte rojo	Antocianina		
Tinte rojo	Azorrubina		CI Food Red 3
Tinte rojo	Remolacha Roja		
Tinte rojo	Cantaxantina		CI Food Orange 8
Tinte rojo	Carmín		CI Natural Red 4
Tinte rojo	D&C Red 33	D&C Red 33	CI Food Red 12
Tinte rojo	Eosine YS	D&C Red 22	CI Food Red 87
Tinte rojo	Eritrosina	FD&C Red 3 (solo tinte)	CI Food Red 14
Tinte rojo	Óxido de hierro rojo u óxido de hierro rojo		CI Pigment Red 101 y 102
Tinte rojo	Lithol Rubine BK	D&C Red 7	
Tinte rojo	Floxina B	D&C Red 28	
Tinte rojo	Ponceau 4R		CI Food Red 7
Tinte rojo	Rojo 2G		CI Food Red 10
Tinte amarillo	Betacaroteno		CI Food Orange 5
Tinte amarillo	Carotenos Mixtos Curcumina		CI Food Orange 5 CI Natural Yellow 3
Tinte amarillo	D&C Yellow 10	D&C Yellow 10	CI Food Yellow 13
Tinte amarillo	Óxido de hierro amarillo u óxido de hierro amarillo		CI Pigment Yellow 42 y 43
Tinte amarillo	Quinoline Yellow WS		CI Food Yellow 13
Tinte amarillo	Riboflavina		
Tinte amarillo	Sunset Yellow FCF	FD&C Yellow 6	CI Food Yellow 3
Tinte amarillo	Tartrazina	FD&C Yellow 5	CI Food Yellow 4
Tinte verde	Clorofilas y clorofilinas		CI Natural Green 3
Tinte verde	Complejos de Cu de Clorofilas y Clorofilinas		CI Natural Green 3
Tinte verde	Fast Green FCF	FD&C Green 3	CI Food Green 3
Tinte verde	Verde S		CI Food Green 4
Tinte azul	Azul brillante FCF	FD&C Blue 1	CI Food Blue 2
Tinte azul	Indigotina	FD&C Blue 2	CI Food Blue 1
Tinte azul	Azul patente V		CI Food Blue 5
Tinte negro	BN negro brillante		CI Food Black 1
Tinte negro	Óxido de hierro negro (u óxido de hierro negro)		CI Pigment Black 11
Tinte negro	Carbono Vegetal		CI Food Black 3

[0030] El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material no tiene propiedades que podrían causar que un experto en la técnica evite la administración del material al paciente, teniendo en cuenta la enfermedad o afecciones a tratar y la vía de administración respectiva. Además, el material se considera seguro para la administración en humanos o animales.

[0031] El término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sustancias farmacológicamente inactivas que se agregan a una preparación farmacéutica además del ingrediente farmacéutico activo. Los excipientes pueden tomar la función de vehículo, diluyente, liberación, desintegración o agente modificador de la disolución, potenciador de la absorción, estabilizador o una ayuda de fabricación, entre otros. Los excipientes pueden incluir rellenos (diluyentes), aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes y deslizantes. A continuación se enumeran ejemplos de clases de excipientes de uso frecuente.

[0032] "Diluyente o carga" se refiere a sustancias que se utilizan para diluir el ingrediente farmacéutico activo antes de la entrega. Los diluyentes también pueden servir como estabilizadores. Ejemplos no limitantes de diluyentes incluyen almidón, sacáridos, disacáridos, sacarosa, lactosa, polisacáridos, celulosa, éteres de celulosa, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, maltitol, microcristalina celulosa, carbonato de calcio o sodio,

lactosa, lactosa monohidrato, dical fosfato, celulosa, azúcares comprimibles, fosfato de calcio dibásico deshidratado, manitol, microcristalina celulosa y fosfato de calcio tribásico.

5 **[0033]** "Aglutinante" se refiere a cualquier sustancia farmacéuticamente aceptable que pueda usarse para unir los componentes activos e inertes entre sí para mantener porciones cohesivas y discretas. Ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y etilcelulosa.

10 **[0034]** "Agentes desintegrantes" se refieren a una sustancia que, tras la adición a una preparación sólida, facilita su ruptura o desintegración después de la administración y permite la liberación de un ingrediente activo de la manera más eficiente posible para permitir su rápida disolución. Ejemplos no limitativos de desintegrantes incluyen almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, microcristalina celulosa, almidón de maíz modificado, almidón de carboximetilo de sodio, povidona, almidón pregelatinizado y ácido algínico.

15 **[0035]** "Lubricante" se refiere a un excipiente que se añade a una mezcla en polvo para evitar que la masa de polvo compactado se pegue a los equipos durante el proceso de formación de comprimidos o encapsulado. Ayuda a la expulsión de la tableta de los troqueles y puede mejorar el flujo de polvo. Los ejemplos no limitantes de lubricantes incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice, grasas, estearato de calcio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, talco o ácidos grasos que incluyen ácido láurico, ácido oleico y ácido graso C₈/C₁₀.

20 **[0036]** El término "deslizante", como se usa en el presente documento, significa agentes usados en formulaciones de tabletas y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión de la tableta y para producir un efecto antiaglomerante. Ejemplos no limitantes de deslizantes incluyen dióxido de silicio coloidal, talco, sílice pirógena, almidón, derivados de almidón y bentonita.

25 **[0037]** El término "formular" o "formulación" se refiere a la combinación del ingrediente farmacéutico activo con uno o más de otros componentes, por ejemplo, incluyendo, sin una limitación o más excipientes farmacéuticamente aceptables, agentes estabilizantes, fotoestabilización de agentes, revestimientos, cubiertas de las cápsulas, etc., en un proceso, que produce un medicamento final. Los ejemplos de medicamentos incluyen, entre otros, tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, geles, jarabes, lodos, suspensiones, aerosoles y soluciones inyectables.

30 **[0038]** El término "gelatina" se refiere a una sustancia sólida derivada de colágeno y se pueden obtener de varios subproductos de animales. Se usa comúnmente como agente gelificante en productos farmacéuticos.

35 **[0039]** El término "exposición a la luz", se refiere cualquier exposición a la luz, incluyendo la luz solar (o de la luz natural), la luz de interior y la exposición a la luz bajo las condiciones de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). "Exposición a la luz de ICH" significa la exposición a la luz en condiciones de ICH, que pueden ser ICH Opción 1 u ICH Opción 2. En condiciones de ICH, las muestras están expuestas a la luz proporcionando una iluminación general de no menos de 1,2 millones de horas lux y una energía cercana a ultravioleta integrado de no menos de 200 vatios hora/metro cuadrado, utilizando una de las dos opciones descritas a continuación como fuentes de luz (ICH Q1B).

a. ICH Opción 1:

45 **[0040]** Cualquier fuente de luz que está diseñada para producir una salida similar al estándar de emisión D65/ID65, tal como una lámpara fluorescente de luz artificial de día combinando salidas visibles y ultravioletas (UV), xenón, o una lámpara de haluro de metal. D65 es el estándar internacionalmente reconocido para la luz del día al aire libre como se define en ISO 10977 (1993). ID65 es el estándar equivalente de luz diurna indirecta en interiores. Para una fuente de luz que emite radiación significativa por debajo de 320 nanómetros (nm), se pueden instalar filtros apropiados para eliminar dicha radiación.

50 b. ICH Opción 2:

55 **[0041]** Una lámpara fluorescente blanca diseñada para producir una salida similar a la especificada en la norma ISO 10977 (1993); y una lámpara fluorescente casi UV que tiene una distribución espectral de 320 nm a 400 nm con una emisión de energía máxima entre 350 nm y 370 nm; una proporción significativa de UV debe estar en ambas bandas de 320 a 360 nm y 360 a 400 nm.

60 **[0042]** El término "agente fotoestabilizante" es un agente que previene o reduce la fotodegradación o fotodescomposición de una molécula después de la exposición a la luz (luz bajo condiciones ICH, luz solar, luz de interior, etc.). En otras palabras, el agente fotoestabilizador funciona para prevenir o reducir la formación de productos de fotodegradación. Típicamente, el agente fotoestabilizador previene o reduce la fotodegradación de la molécula sensible a la luz al bloquear la exposición de la molécula a la luz dentro de un rango de longitud de onda. Ejemplos no limitativos de agentes fotoestabilizantes incluyen pigmentos, colorantes, lacas colorantes y similares.

65 **[0043]** El término "fotodegradación" y "fotodescomposición" se utilizan indistintamente en toda la descripción.

5 [0044] El término "cantidad eficaz" de un agente fotoestabilizante se refiere a la cantidad de un agente fotoestabilizante en una formulación farmacéutica que es suficiente para prevenir o reducir la fotodegradación de los activos farmacéuticos ingredientes (API), tal que la cantidad de producto de fotodegradación que se produce se limita a un nivel máximo deseado bajo condiciones de luz especificadas. En las realizaciones descritas en este documento, la cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante es la cantidad suficiente para limitar la cantidad de producto de fotodegradación del Compuesto A que se produce a un nivel que es inferior a aproximadamente 0,2% p/p del Compuesto A (o 2000 ppm), bajo condiciones de ICH. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de agente fotoestabilizante puede limitar la cantidad de producto de fotodegradación del Compuesto A que se produce a un nivel que es inferior a aproximadamente 0,15% p/p del Compuesto A, inferior a aproximadamente 0,1% p/p del Compuesto A, o menos del 0,05% p/p del Compuesto A. Como será evidente para un experto en la técnica de formulaciones, la cantidad efectiva de un agente estabilizante variará con el agente particular utilizado. Usando la divulgación aquí, particularmente los métodos analíticos descritos en los ejemplos, y el conocimiento general en la técnica de las formulaciones, un experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad de cualquier agente particular (o combinación de agentes) que alcanzará el nivel de fotoprotección (es decir, reducción de la producción del producto de fotodegradación) suficiente para limitar el producto de fotodegradación al nivel máximo deseado.

20 [0045] El término "producto de fotodegradación" tal como se utiliza aquí se refiere a una nueva molécula que se forma a partir del Compuesto A en exponer un compuesto a la luz. El producto de fotodegradación puede ser detectado por una variedad de métodos analíticos estándar (por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), cromatografía de gases (GC), resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), etc.). En una realización, el producto de fotodegradación puede ser detectado y medido por HPLC, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 1.

25 [0046] El término "comprimido" se refiere a una forma de dosificación sólida de una formulación farmacéutica en donde el API se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y comprimido en una sola forma de dosificación sólida final. Las tabletas se pueden producir en una amplia variedad de tamaños, formas y marcas de superficie. Las tabletas pueden no estar recubiertas o revestidas por una variedad de técnicas que son bien conocidas en la técnica. Típicamente, una tableta comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento.

30 [0047] El término "núcleo del comprimido" se refiere a la parte interior de un comprimido que contiene el API y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables comprimido en la forma deseada, pero sin incluir el revestimiento. La cantidad de API en el núcleo de la tableta se puede expresar como un porcentaje del API en peso basado en el peso total del núcleo de la tableta, % p/p.

35 [0048] El término "recubrimiento" se refiere a una parte exterior de un comprimido. Para las tabletas como se describe aquí, el recubrimiento se aplica a la superficie externa del núcleo de la tableta y típicamente se adhiere a la misma. El recubrimiento puede proporcionar una o más de las siguientes propiedades: enmascarar el sabor, proteger las API de la fotodegradación, facilidad de administración, modificación de la liberación de las API, protección contra el polvo o apariencia única (colores), entre otras cosas. Ejemplos no limitativos de materiales de recubrimiento incluyen compuestos a base de alcohol polivinílico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. En una realización, el revestimiento es un recubrimiento a base de alcohol polivinílico. La cantidad de recubrimiento que se aplica sobre la superficie externa del núcleo de la tableta se puede expresar como un porcentaje del recubrimiento en peso basado en el peso del núcleo de la tableta, % p/p. En una realización, el revestimiento puede comprender un agente fotoestabilizante tal como un tinte. La cantidad de colorante dentro de un recubrimiento se puede expresar como un porcentaje del peso del colorante basado en el peso del recubrimiento % p/p. Alternativamente, la cantidad de colorante dentro de un revestimiento se puede expresar como la cantidad de colorante aplicada por unidad de área de la superficie del núcleo del comprimido, mg/cm².

50 [0049] El término "anemia" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier anomalía de la hemoglobina o eritrocitos que conduce a la reducción de niveles de oxígeno en la sangre. La anemia puede estar asociada con una producción, procesamiento o rendimiento anormal de los eritrocitos y/o hemoglobina. El término anemia se refiere a cualquier reducción en el número de glóbulos rojos y/o nivel de hemoglobina en la sangre en relación con los niveles sanguíneos normales. La anemia puede surgir debido a afecciones como enfermedad renal aguda o crónica, infecciones, inflamación, cáncer, irradiación, toxinas, diabetes y cirugía. Las infecciones pueden deberse a, por ejemplo, virus, bacterias y/o parásitos, etc. La inflamación puede deberse a una infección, trastornos autoinmunes, como la artritis reumatoide, etc. La anemia también puede estar asociada con la pérdida de sangre debido a, por ejemplo, úlcera de estómago, úlcera duodenal, hemorroides, cáncer de estómago o intestino grueso, traumatismos, lesiones, procedimientos quirúrgicos, etc. La anemia se asocia además con radioterapia, quimioterapia y diálisis renal. La anemia también se asocia con pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento con azidotimidina (zidovudina) u otros inhibidores de la transcriptasa inversa, y puede desarrollarse en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, por ejemplo, con quimioterapia cíclica o sin cisplatino que contiene cisplatino. La anemia aplásica y los síndromes mielodisplásicos son enfermedades asociadas con la insuficiencia de la médula ósea que provocan una disminución de la producción de eritrocitos. Además, la anemia puede ser el resultado de hemoglobina o eritrocitos defectuosos o anormales, como en trastornos que incluyen anemia microcítica, anemia hipocrómica, etc. La anemia puede ser el resultado de trastornos en el transporte, procesamiento y utilización del hierro, ver, por ejemplo, anemia sideroblástica, etc.

[0050] Los términos "trastornos", "enfermedades" y "condiciones" se utilizan inclusive en el presente documento y se refieren a cualquier condición que se desvía de lo normal.

[0051] "Tratamiento", "tratar" y "tratado" se definen como actuar sobre una enfermedad, trastorno o afección con un agente para reducir o mejorar los efectos nocivos o cualquier otro efecto no deseado de la enfermedad, trastorno o afección y/o sus síntomas. El tratamiento, como se usa en este documento, cubre el tratamiento de un paciente humano e incluye: (a) reducir el riesgo de aparición de la afección en un paciente que se determina que está predispuesto a la enfermedad pero que aún no se diagnostica que tiene la afección, (b) impedir el desarrollo de la afección y/o (c) aliviar la afección, es decir, causar la regresión de la afección y/o aliviar uno o más síntomas de la afección.

[0052] "Administración" se refiere a la introducción de un agente en un paciente. Se puede administrar una cantidad terapéutica, que puede determinar el médico tratante o similar. Se prefiere una vía de administración oral para el Compuesto A. Los términos y frases relacionadas "administrar" y "administración de", cuando se usan en relación con un compuesto o formulación farmacéutica (y equivalentes gramaticales) se refieren a la administración directa, que puede ser administración a un paciente por un profesional médico o por autoadministración por el paciente, y/o a una administración indirecta, que puede ser el acto de prescribir un medicamento. Por ejemplo, un médico que instruye a un paciente a autoadministrarse un medicamento y/o proporciona a un paciente una receta para que un medicamento esté administrando el medicamento al paciente. En cualquier caso, la administración implica la entrega del medicamento al paciente.

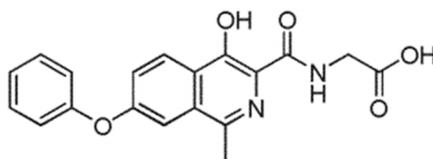
[0053] El factor inducible por hipoxia (HIF) es un activador transcripcional básico de la hélice-bucle-hélice (bHLH) PAS (Per/Arnt/Sim) que media los cambios en la expresión génica en respuesta a los cambios en la concentración de oxígeno celular. HIF es un heterodímero que contiene una subunidad α regulada por oxígeno (HIF α) y una subunidad β expresada constitutivamente (HIF β /ARNT). En las células oxigenadas (normóxicas), las subunidades de HIF α se degradan rápidamente por un mecanismo que implica la ubiquitinación por el complejo de ligasa E3 supresora de tumores von HippelLindau (pVHL). En condiciones hipóxicas, el HIF α no se degrada, y un complejo activo HIF α / β se acumula en el núcleo y activa la expresión de varios genes que incluyen enzimas glucolíticas, transportadores de glucosa, eritropoyetina (EPO) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). (Jiang et al. (1996) J. Biol. Chem. 271: 17771-17778; Iliopoulos et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 93: 10595-10599; Maxwell et al. (1999) Nature 399: 271-275; Sutter et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 97: 4748-4753; Cockman et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 25733-25741; y Tanimoto. et al (2000) EMBO J. 19:4,298-4,309).

[0054] Los términos "condiciones asociadas a HIF" y "condiciones mediadas al menos en parte por HIF" se usan de forma inclusiva y se refieren a cualquier condición que puede ser asociada con modulación por debajo de lo normal, anormal o inapropiado de HIF. Las condiciones asociadas a HIF incluyen cualquier condición en donde un aumento en el nivel de HIF proporcionaría un beneficio terapéutico. Las condiciones asociadas a HIF incluyen afecciones anémicas y daños o trastornos tisulares asociados con afecciones isquémicas o hipóxicas.

[0055] Los términos "HIF proililo hidroxilasa", "PHD", "EGLN", y "HIF PH" se refieren a cualquier enzima que modifica el alfa de la subunidad de la proteína HIF por hidroxilación de uno o más residuos de prolina. HIF PH incluye miembros de la familia de genes Egl-Nine (EGLN) descritos por Taylor (2001, Gene 275: 125-132), y caracterizados por Aravind y Koonin (2001, Genome Biol 2: RESEARCH 0007), Epstein et al. (2001, Cell 107: 43-54), y Bruick y McKnight (2001, Science 294: 1337-1340). El HIF PH2, como se usa en los ensayos ejemplares descritos en este documento (*infra*), puede ser cualquier HIF PH2, también denominado PHD2, por ejemplo, EGLN1 humano (Nº de acceso de GenBank AAG33965; Dupuy et al. (2000) Genomics 69: 348-54), EGLN1 de ratón (Nº de acceso GenBank CAC42515), EGLN1 de rata (Nº de acceso GenBank P59722), etc. Alternativamente, se puede usar otro HIF PH en el ensayo. Dichas enzimas HIF PH incluyen, entre otras, HIF PH1, también denominada PHD1, p. ej., isoforma EGLN2 humana 1 (número de acceso GenBank CAC42510; Taylor, *supra*), isoforma 3 EGLN2 humana (número de acceso GenBank NP_542770), ratón EGLN2 (número de acceso GenBank CAC42516) y rata EGLN2 (número de acceso GenBank AAO46039), etc.; y cualquier HIF PH3, también conocido como PDH3, p. ej. EGLN3 humano (número de acceso GenBank CAC42511; Taylor, *supra*), EGLN3 de ratón (número de acceso GenBank CAC42517) y EGLN3 de rata (SM-20) (número de acceso GenBank AAA19321). En otras realizaciones de la presente divulgación, EGLN puede incluir *Caenorhabditis elegans* EGL-9 (Número de acceso GenBank AAD56365) y el producto del gen *Drosophila melanogaster* CG1114 (Número de acceso GenBank AAF52050).

Formulaciones farmacéuticas

[0056] El compuesto de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxy-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (Compuesto A) es un potente inhibidor del factor inducible por hipoxia (HIF) proililo hidroxilasa y tiene la siguiente fórmula:



Compuesto A.

5
10 **[0057]** Como se describe en los ejemplos del presente documento, se ha descubierto recientemente que el compuesto A experimenta fotodescomposición después de exposición a la luz para convertir un producto de la fotodegradación. La presente invención proporciona composiciones (formulaciones) que evitan o reducen la cantidad de fotodegradación del Compuesto A y limitan la cantidad de producto de fotodegradación.

15 **[0058]** Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento protegen el Compuesto A de la fotodegradación. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un agente fotoestabilizante. En una realización adicional, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de agente fotoestabilizante, en donde la formulación farmacéutica comprende menos de aproximadamente 0,2% p/p (basado en la cantidad de ácido API, [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético) producto de fotodegradación del [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. Las formulaciones farmacéuticas de la invención se describen en las reivindicaciones.

20
25 **[0059]** En una realización, la formulación farmacéutica comprende menos de aproximadamente 0,2% p/p (equivalente a 2.000 ppm, en base a la cantidad de API) producto de fotodegradación del [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético después de la exposición de la formulación a la luz en condiciones de ICH. La cantidad de producto de fotodegradación puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia basándose en la divulgación de la presente memoria utilizando métodos analíticos de rutina. Si se realizan determinaciones múltiples de la cantidad de producto de fotodegradación, el valor medio de la cantidad de producto de fotodegradación a partir de determinaciones múltiples no es más de aproximadamente 0,2% p/p. La condición de la exposición a la luz (el tipo de fuente de luz, la potencia de la fuente de luz y la duración de la exposición a la luz) es la condición ICH definida en este documento. La cantidad de producto de fotodegradación que se produce se determina fácilmente por los métodos descritos aquí, particularmente por el método de HPLC. Un experto en la técnica de las formulaciones puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de agente fotoestabilizante suficiente para limitar la cantidad del producto de fotodegradación, en base a la guía y los ejemplos proporcionados aquí.

30
35
40 **[0060]** En una realización, se selecciona el agente fotoestabilizante para prevenir o reducir la fotodegradación del Compuesto A. En una realización, el agente fotoestabilizante previene o reduce fotodegradación a través del bloqueo efectivo de la luz. En una realización, el agente fotoestabilizante previene o reduce la fotodegradación mediante el bloqueo efectivo de la luz en el rango de longitud de onda de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 nm, aproximadamente 150 a aproximadamente 700 nm, aproximadamente 200 a aproximadamente 550 nm, o aproximadamente 360 a aproximadamente 440 nm. La presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en un tinte azul, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos. En una realización, el tinte bloquea la luz en un rango de longitud de onda de aproximadamente 100 a aproximadamente 800 nm, aproximadamente 150 a aproximadamente 700 nm, aproximadamente 200 a aproximadamente 550 nm, o aproximadamente 360 a aproximadamente 440 nm.

45
50
55 **[0061]** En algunas realizaciones, el agente fotoestabilizante comprende un tinte soluble, una laca de tinte, un pigmento o una combinación de los mismos. En otra realización más, el tinte se selecciona del grupo que consiste en un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos.

60 **[0062]** Tintes adicionales seleccionados del grupo que consiste de caramelo, negro óxido de hierro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, carmín, eritrosina, beta-caroteno o mezclas de carotenos, curcumina, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, la tartrazina, las clorofilas y las clorofilinas o sus complejos de Cu, Fast Green FCF, Brillant Blue FCF, la indigotina, Indigotina laca alumínica y sus combinaciones, se describen. Las composiciones según se reivindica comprenden un tinte azul, rojo, naranja o amarillo o combinaciones de los mismos.

65 **[0063]** Tintes adicionales seleccionados del grupo que consiste en hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, carmín, eritrosina, beta-caroteno o mezclas de carotenos, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, clorofilas y clorofilinas o sus complejos de Cu, Fast Green

FCF, Indigotina, Indigotina laca alumínica y combinaciones de los mismos, se describen. Las composiciones según se reivindica comprenden un tinte azul, rojo, naranja o amarillo o combinaciones de los mismos.

5 **[0064]** Tintes adicionales seleccionados del grupo que consiste en hierro negro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, Carmín, beta-caroteno o mezclas de carotenos, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, Indigotina, Indigotina laca alumínica, y combinaciones de los mismos, se describen. Las composiciones según se reivindica comprenden un tinte azul, rojo, naranja, amarillo o combinaciones de los mismos.

10 **[0065]** En otra realización, el tinte adicional se selecciona del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, indigotina, indigotina laca alumínica y sus combinaciones.

15 **[0066]** En una realización, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y Allura Red AC laca alumínica. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende Allura Red AC, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo, Allura Red AC, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio.

20 **[0067]** En una descripción, el agente fotoestabilizante comprende un tinte seleccionado del grupo que consiste de caramelo, negro óxido de hierro, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, carmín, eritrosina, beta-caroteno o mezclas de carotenos, curcumina, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, tartrazina, clorofilas y clorofilinas o complejos de Cu, Fast Green FCF, Brilliant Blue FCF, Indigotina, Indigotina laca alumínica y combinaciones de los mismos. Las composiciones según se reivindica comprenden un tinte azul, rojo, naranja, amarillo o combinaciones de los mismos.

25 **[0068]** En una realización, la formulación comprende farmacéuticas de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg o aproximadamente 400 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolino-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización más, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización más, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético.

30 **[0069]** En una realización, la formulación comprende farmacéuticas de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% p/p de agente fotoestabilizador. En otra realización, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 7% p/p de agente fotoestabilizador. En cada realización, la formulación farmacéutica comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede incluir cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, lactosa monohidrato, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, microcristalina celulosa y/o polivinilpirrolidona (PVP o povidona), agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, croscarmelosa sódica o ácido algínico o una sal del mismo como el alginato de sodio, y agentes humectantes como el dodecil sulfato de sodio o lubricantes como el estearato de magnesio. En una realización, la formulación farmacéutica comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de monohidrato de lactosa, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio o estearato de magnesio.

35 **[0070]** En una realización, la forma de dosificación sólida es un comprimido. En otra realización, la forma de dosificación sólida es una cápsula.

60 **Tableta**

65 **[0071]** La presente invención proporciona un comprimido que comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en un tinte azul, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos, y en donde

- (i) el agente fotoestabilizante se mezcla en la tableta; o
 (ii) la tableta comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento y el agente fotoestabilizante se mezcla en el núcleo de la tableta; o
 (iii) la tableta comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento y el núcleo de la tableta comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y el excipiente farmacéuticamente aceptable, y el recubrimiento comprende el agente fotoestabilizante.

[0072] En algunas realizaciones, el agente fotoestabilizante se mezcla en la tableta o el núcleo del comprimido. Una tableta o un núcleo de tableta se prepara mezclando API con uno o más excipientes tales como cargas (diluyentes), aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes y deslizantes; y luego comprimiendo la mezcla. En las realizaciones en las que el agente fotoestabilizante se mezcla en la tableta o el núcleo de la tableta, el agente fotoestabilizante se mezcla (mezcla) con API y excipiente, y luego la mezcla se comprime para formar una tableta o un núcleo de tableta. Los métodos para preparar tales tabletas comprimidas y núcleos de tabletas son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

[0073] En una realización, el comprimido comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y el excipiente farmacéuticamente aceptable, y el recubrimiento comprende el agente fotoestabilizante.

[0074] En base a la descripción y ejemplos proporcionados aquí y las prácticas de rutina en la técnica de las formulaciones, un experto en la materia podrá determinar la cantidad apropiada de recubrimiento que contiene el agente fotoestabilizante en términos de densidad y espesor para proporcionar la fotoestabilización. En una realización, el recubrimiento está presente en la tableta en una cantidad que es de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p en función del peso del núcleo de la tableta. Por ejemplo, se puede aplicar de aproximadamente 7% a aproximadamente 8% p/p de recubrimiento a un núcleo de tableta de 80 mg; se puede aplicar de aproximadamente 5% a aproximadamente 6% p/p de recubrimiento a un núcleo de tableta de 200 mg; o se puede aplicar de aproximadamente 4% a aproximadamente 5% p/p de recubrimiento a un núcleo de tableta de 400 mg. La cantidad de agente fotoestabilizante en estos revestimientos puede variar y se describe en el presente documento (por ejemplo, véase el Ejemplo 2). Los ejemplos no limitantes de recubrimiento incluyen poli (alcohol vinílico), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y recubrimientos de acetato de celulosa ftalato. En una realización, el recubrimiento es un recubrimiento a base de alcohol polivinílico.

[0075] En una realización, el agente fotoestabilizante en el comprimido comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, Indigotina, Indigotina laca alumínica y combinaciones de los mismos. En otra realización, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y Allura Red AC laca alumínica.

[0076] Un experto en la técnica será capaz de determinar la cantidad eficaz del agente necesaria para prevenir fotoestabilización o reducir la fotodegradación. La cantidad de agente fotoestabilizante en el recubrimiento se puede describir como % p/p, porcentaje en peso del agente fotoestabilizador basado en el peso del recubrimiento. En una realización, el recubrimiento comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% p/p de agente fotoestabilizador (basado en peso de recubrimiento). En otra realización, el recubrimiento comprende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% p/p de agente fotoestabilizador (basado en el peso del recubrimiento). En otra realización, el recubrimiento comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 35% de agente fotoestabilizante (basado en el peso del recubrimiento).

[0077] La cantidad de agente fotoestabilización en el recubrimiento también puede ser descrita como el peso de la agente fotoestabilizante aplicado por unidad de área de superficie del núcleo de la tableta (mg/cm^2). Para determinar la cantidad de agente fotoestabilizante necesaria para prevenir o reducir la fotodegradación, el núcleo de la tableta puede recubrirse con varias cantidades de recubrimientos y cada recubrimiento puede contener diferentes tintes en diferentes cantidades. La fotodegradación se puede controlar por la apariencia del producto de fotodegradación, si lo hay, tras la exposición a la luz (ya sea bajo condiciones de ICH o luz solar). El ejemplo 2 describe varios recubrimientos con diferentes composiciones de tintes y sus resultados de fotoestabilización. En el recubrimiento, cuando el tinte está presente en forma de su laca alumínica, la cantidad de tinte se refiere a la cantidad total de tinte puro en su laca alumínica, sin incluir otros componentes del laca alumínica.

[0078] En una realización, el agente fotoestabilizante en el revestimiento comprende al menos aproximadamente 0,1 mg/cm^2 de titanio dióxido y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo constituido por:

- al menos aproximadamente 0,1 mg/cm^2 Allura Red AC;
- al menos aproximadamente 0,1 mg/cm^2 Allura Red AC en laca alumínica;
- al menos aproximadamente 0,004 mg/cm^2 de óxido de hierro rojo;
- al menos aproximadamente 0,009 mg/cm^2 de óxido de hierro amarillo;
- al menos aproximadamente 0,01 mg/cm^2 de Sunset Yellow FCF; y
- al menos aproximadamente 0,01 mg/cm^2 Sunset Yellow FCF en laca alumínica;

en donde la cantidad de agente fotoestabilizante se basa en el área de superficie del núcleo de la tableta.

[0079] En otra realización, el agente fotoestabilizante en el revestimiento comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/cm² de dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en;

de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de Allura Red AC;
de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de Allura Red AC en laca aluminica;
de aproximadamente 0,004 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de óxido de hierro rojo;
de aproximadamente 0,009 a aproximadamente 0,2 mg/cm² de óxido de hierro amarillo;
de aproximadamente 0,01 a 0,03 mg/cm² Sunset Yellow FCF, y
de aproximadamente 0,01 a 0,03 mg/cm² Sunset Yellow FCF en laca aluminica;
en donde la cantidad de agente fotoestabilizante se basa en el área de superficie del núcleo de la tableta.

[0080] En otra realización más, el agente fotoestabilizante en el revestimiento comprende, en base a la superficie del núcleo del comprimido, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg/cm² o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de dióxido de titanio, y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² Allura Red AC o Allura Red AC en laca aluminica.

[0081] Otros ejemplos de diversas cantidades adecuadas de agentes fotoestabilizante aplicarse a núcleos de los comprimidos se dan en el Ejemplo 2.

[0082] En algunas realizaciones, el núcleo del comprimido comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 11% a aproximadamente 30% p/p, 20% a aproximadamente 30% p/p o de aproximadamente 22% a aproximadamente 28% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0083] En algunas realizaciones, el núcleo del comprimido comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el núcleo del comprimido comprende aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg o aproximadamente 400 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el núcleo del comprimido comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0084] Los excipientes adecuados son, por ejemplo, cargas tales como azúcares, incluidas la lactosa, monohidrato de lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, microcristalina celulosa y/o polivinilpirrolidona (PVP o povidona). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, croscarmelosa sódica o ácido alginico o una sal de los mismos como el alginato de sodio. Además, se pueden incluir agentes humectantes como dodecilo sulfato de sodio o lubricantes como estearato de magnesio.

[0085] En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende monohidrato de lactosa, de microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica, y estearato de magnesio.

[0086] La presente invención proporciona un comprimido que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, en donde el núcleo de la tableta comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y el recubrimiento comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el recubrimiento está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p (basado en el peso del núcleo del comprimido).

[0087] En una realización, el núcleo del comprimido comprende de aproximadamente 22% a aproximadamente 28% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (basado sobre el peso del núcleo del comprimido) y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En otra realización, el núcleo del comprimido comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización, el núcleo del comprimido comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg de ácido [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético.

[0088] En una realización, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional

seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF laca alumínica, Indigotina, Indigotina laca alumínica, y combinaciones de los mismos. En otra realización, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y Allura Red AC laca alumínica. En otra realización más, el recubrimiento comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de dióxido de titanio y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de Allura Red AC laca alumínica en donde la cantidad de dióxido de titanio y Allura Red AC en un laca alumínica se basa en el área de superficie del núcleo de la tableta.

[0089] La presente invención proporciona un comprimido que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, en donde el núcleo de la tableta comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y el recubrimiento comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el recubrimiento está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 8% p/p (basado en el peso del núcleo de la tableta), en donde el núcleo de la tableta comprende aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; y en donde el agente fotoestabilizante comprende de 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de dióxido de titanio y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg/cm² de Allura Red AC en un laca alumínica en donde la cantidad de dióxido de titanio y Allura Red AC laca alumínica se basa en la superficie área del núcleo de la tableta.

Cápsula

[0090] La presente invención proporciona una cápsula que comprende un relleno de la cápsula y una cubierta de la cápsula, en donde el relleno de la cápsula comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y la cubierta de la cápsula comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizador comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en un tinte azul, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos.

[0091] En algunas realizaciones, el relleno de la cápsula comprende el agente fotoestabilizante, [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, y el excipiente farmacéuticamente aceptable. En estas realizaciones, el relleno de la cápsula se prepara mezclando (mezclando) el agente fotoestabilizante con API y excipientes.

[0092] En algunas realizaciones, el agente fotoestabilizante en la cápsula comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, y combinaciones de los mismos. En otra realización, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo y dióxido de titanio. En otra realización, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo, Allura Red AC, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. En otra realización más, el agente fotoestabilizante comprende Allura Red AC, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio. En otra realización más, el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio.

[0093] En base a la divulgación en este documento y la experimentación de rutina, un experto en la materia podrá determinar fácilmente la cantidad efectiva de agente fotoestabilizante necesaria para prevenir o reducir la fotodegradación del Compuesto A en la cápsula. La cantidad de agente fotoestabilizante en la cubierta de la cápsula se puede describir como % p/p, porcentaje en peso del agente fotoestabilizante basado en el peso de la cubierta de la cápsula. Para determinar la cantidad de agente fotoestabilizante necesaria para prevenir o reducir la fotodegradación del Compuesto A, las cápsulas con cápsulas que contienen diferentes tintes en diferentes cantidades pueden analizarse para la fotoestabilización. Como alternativa, los rellenos de cápsulas que contienen el Compuesto A pueden cubrirse con películas de gelatina que contienen diferentes tintes en diferentes cantidades, y la fotodegradación del Compuesto A, si la hay, puede monitorearse después de la exposición a la luz (ya sea bajo condiciones de ICH o luz solar). El ejemplo 3 describe varias películas de gelatina con diversas composiciones de tinte y sus resultados de fotoestabilización.

[0094] En una realización, la cubierta de cápsula comprende de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 7% p/p, desde aproximadamente 1,8% p/p para aproximadamente el 6% p/p, de aproximadamente 2% p/p para aproximadamente 4% p/p, o de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 3,5% p/p de agente fotoestabilizador (basado en el peso de la cubierta de la cápsula). En otra realización, la cubierta de la cápsula comprende de aproximadamente 1,8% p/p a aproximadamente 6% p/p de agente fotoestabilizador (basado en el peso de la cubierta de la cápsula). En otra realización, la cubierta de la cápsula comprende de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 3,5% p/p de agente fotoestabilizador (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

[0095] En una realización, la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina. En otra realización, la cubierta de la cápsula es una cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

5 [0096] En una realización, la cubierta de cápsula comprende de aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 0,9% p/p de titanio dióxido (basados en el peso de cubierta de la cápsula); o aproximadamente 0,3% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula); o aproximadamente 0,7% p/p de óxido de hierro rojo, aproximadamente 0,3% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula); o aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro rojo, aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula); o aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula); o aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula); o aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula); o aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

15 [0097] En algunas realizaciones, el relleno de cápsula comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 8% a aproximadamente 30% p/p, 10% a aproximadamente 30% p/p o de aproximadamente 12% a aproximadamente 15% p/p (basado en el peso del relleno de la cápsula); y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 [0098] En algunas realizaciones, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg del [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg o aproximadamente 400 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 [0099] Los excipientes adecuados son, por ejemplo, cargas tales como azúcares, incluidas la lactosa, monohidrato de lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, microcristalina celulosa y/o polivinilpirrolidona (PVP o povidona). Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, croscarmelosa sódica o ácido algínico o una sal de los mismos como el alginato de sodio. Además, se pueden incluir agentes humectantes como dodecilo sulfato de sodio o lubricantes como estearato de magnesio.

40 [0100] En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable en la cápsula comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

45 [0101] La presente invención proporciona una cápsula que comprende un relleno de la cápsula y una cubierta de la cápsula, en donde el relleno de la cápsula comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 15% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (basado en el peso del relleno de la cápsula) y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en donde la cubierta de la cápsula comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizador como se define en las reivindicaciones. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. En otra realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético. En otra realización más, la cubierta de la cápsula comprende de aproximadamente 2% p/p a aproximadamente 3,5% p/p de agente fotoestabilizador (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

55 [0102] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolino-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 0,9% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

60 [0103] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 0,3% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y

aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

[0104] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 0,7% p/p de óxido de hierro rojo, aproximadamente 0,3% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

[0105] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisquinolino-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohy **14** drate, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro rojo, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

[0106] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 1% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

[0107] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisquinolino-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

[0108] En una realización, el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio (basado en el peso de la cubierta de la cápsula).

Vías de administración

[0109] Las vías de administración divulgadas incluyen administración oral, rectal, transmucosal, nasal o intestinal y administración parenteral, que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. La formulación farmacéutica puede administrarse de manera local en lugar de sistémica. Por ejemplo, la formulación farmacéutica puede administrarse mediante inyección o en un sistema de administración de fármacos dirigido, como un depósito o una formulación de liberación sostenida. No todas las vías descritas son adecuadas para las composiciones reivindicadas. En una realización, la vía de administración es oral. Cuando la formulación farmacéutica se administra por vía oral, se puede administrar como una tableta o una cápsula.

[0110] Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica, tales como procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Como se indicó anteriormente, las composiciones pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de moléculas activas en preparaciones para uso farmacéutico.

[0111] La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Para inyección, por ejemplo, se describe, pero no se reivindica, que la composición puede formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o el tampón salino fisiológico. Para la administración transmucosa o nasal, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. En una realización de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas están destinadas a la administración oral. Para la administración oral, se puede formular fácilmente combinando el Compuesto A con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales excipientes permiten que el Compuesto A se formule como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lodos, suspensiones y similares, por ingestión oral por un sujeto. Las composiciones según se reivindica están en forma de tabletas o cápsulas. La formulación farmacéutica también puede formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de

supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos (no como se reivindica).

5 [0112] Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener utilizando excipientes sólidos, opcionalmente moliendo la resultante mezcla, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de tabletas. Los excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica y se describen en otra parte del presente documento.

10 [0113] Las preparaciones farmacéuticas para administración oral incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, HPMC, y otros materiales adecuados, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los ingredientes activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En adición, se pueden añadir estabilizadores.

15 [0114] Las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente (no como se reivindica).

20 [0115] Para cualquier composición utilizada en los diversos tratamientos incorporados aquí, una dosis efectiva (o dosis terapéuticamente efectiva) puede estimarse inicialmente usando una variedad de técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en un ensayo de cultivo celular, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración circulante que incluya la CI_{50} como se determina en el cultivo celular. Los rangos de dosificación apropiados para sujetos humanos pueden determinarse, por ejemplo, usando datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales no humanos. En una realización, la dosificación puede ser de 0,05 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg. Típicamente, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg; de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg. Por ejemplo, la dosis puede ser de aproximadamente 0,5 mg/kg; aproximadamente 0,7 mg/kg; 1,0 mg/kg; aproximadamente 1,2 mg/kg; aproximadamente 1,5 mg/kg; aproximadamente 2,0 mg/kg; aproximadamente 2,5 mg/kg; aproximadamente 3,0 mg/kg; aproximadamente 3,5 mg/kg; aproximadamente 4,0 mg/kg; aproximadamente 4,5 mg/kg; o aproximadamente 5,0 mg/kg. Las dosis pueden administrarse a diversos intervalos, por ejemplo, todos los días, día por medio, 1, 2 o 3 veces por semana, etc. Típicamente, las dosis se administran 2 o 3 veces por semana.

25 [0116] Una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto se refiere a la cantidad del compuesto que da como resultado una mejoría de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un sujeto. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales moléculas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o experimentales. animales, por ejemplo, determinando la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis de efectos tóxicos a terapéuticos es el índice terapéutico, que puede expresarse como la relación LD_{50}/DE_{50} . Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos.

30 [0117] Las dosificaciones caen preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones que incluye la ED_{50} de circulación con poca o ninguna toxicidad. Las dosis pueden variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación deben elegirse, de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, en vista de los detalles de la condición de un sujeto.

35 [0118] La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para modular un parámetro deseado, por ejemplo, niveles plasmáticos de eritropoyetina endógena, es decir, concentración efectiva mínima (MEC). El MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de, por ejemplo, datos *in vitro*. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Alternativamente, la modulación de un parámetro deseado, por ejemplo, la estimulación de la eritropoyetina endógena, puede lograrse 1) administrando una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento, 2) administrando una dosis de inducción para alcanzar rápidamente el parámetro deseado, por ejemplo, niveles de eritropoyetina, dentro de un rango diana, seguido de una dosis de mantenimiento más baja para mantener, por ejemplo, hematocrito, dentro de un rango diana deseado, o 3) dosificación intermitente repetida.

40 [0119] La cantidad de compuesto o composición administrada dependerá, por supuesto, de una variedad de factores, incluyendo el sexo, la edad, y el peso del sujeto a tratar, la gravedad de la afección, la manera de administración, y el juicio del médico que prescribe.

[0120] Las presentes composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. Tal paquete o dispositivo puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como una ampolla paquete. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración. Las formulaciones farmacéuticas de la invención formuladas en un excipiente farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. Las condiciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades en las que la anemia es una indicación importante.

10 Métodos de la descripción

[0121] La presente divulgación proporciona un método de inhibición (prevenir y/o reducir) la fotodegradación de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (Compuesto A). En una realización, el método comprende formular [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético con una cantidad eficaz de un agente fotoestabilizante. Una cantidad efectiva de agente fotoestabilizante es la cantidad suficiente para limitar la cantidad de producto de fotodegradación del Compuesto A que se produce a un nivel que es inferior a aproximadamente 0,2% p/p del Compuesto A (o 2000 ppm), en condiciones de ICH. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio. En una realización, el agente fotoestabilizante comprende un tinte. En algunas realizaciones, el método comprende formular [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético con dióxido de titanio y al menos un tinte adicional. En una realización adicional, el agente fotoestabilizante bloquea la luz en un rango de longitud de onda de entre aproximadamente 220 y aproximadamente 550 nm. En otras realizaciones, el tinte se selecciona del grupo que consiste en un tinte negro, un tinte azul, un tinte verde, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos. En otra realización, el tinte se selecciona del grupo que consiste en un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos. La presente descripción proporciona además un método para inhibir (prevenir y/o reducir) la fotodegradación del ácido [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético (Compuesto A), el método comprende formular [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético con una cantidad eficaz de un agente fotoestabilizante y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Varias formulaciones que comprenden agentes fotoestabilizantes han sido descritas aquí.

[0122] El Compuesto A puede formularse con el agente fotoestabilizador de cualquier manera convencional, por ejemplo, mezclando o combinando el Compuesto A y el agente fotoestabilizador juntos en un material homogéneo polvo seco, compresión en forma de tabletas sólidas, llenado en cápsulas, etc. Alternativamente, el Compuesto A puede formularse con el agente fotoestabilizante recubriendo un núcleo de tableta que comprende el Compuesto A con un recubrimiento que comprende el agente fotoestabilizante, o encerrando un relleno de cápsula que comprende Compuesto A dentro de una cubierta de cápsula que comprende el agente fotoestabilizador.

[0123] En otras realizaciones de la descripción, el método de inhibición de la fotodegradación del Compuesto A se puede lograr con un embalaje fotoestabilizante, ya sea como una alternativa, o como una adición a la formulación fotoestabilizante. Los ejemplos de envases de fotoestabilización para tabletas o cápsulas incluyen, entre otros, recipientes opacos o envolturas tales como una botella marrón, una botella forrada de negro, un vial ámbar, un paquete de ampolla opaco, un paquete de ampolla hecho de una película de ampolla que contiene un agente fotoestabilizador y un embalaje forrado con papel de aluminio.

[0124] Un aspecto de la invención proporciona el uso de las formulaciones farmacéuticas de la invención para su uso en el tratamiento de diversas afecciones o trastornos como se describe en el presente documento. También proporciona las formulaciones farmacéuticas de la invención o composición o medicamento de las mismas para usar en un método para tratar, pretratar o retrasar la progresión o aparición de diversas afecciones o trastornos como se describe en el presente documento.

[0125] Los medicamentos o composiciones se pueden utilizar para modular la estabilidad y/o actividad de HIF, y de ese modo activar la expresión génica regulada por HIF. En un aspecto, los medicamentos o composiciones se pueden usar para inhibir o reducir la actividad de una enzima HIF hidroxilasa, particularmente una enzima HIF prolijo hidroxilasa, por ejemplo, EGLN1, EGLN2 y EGLN3 (también conocidos como PHD2, PHD1 y PHD3, respectivamente), descrito por Taylor (2001, Gene 275: 125-132), y caracterizado por Aravind y Koonin (2001, Genome Biol 2: RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107: 43-54), y Bruick y McKnight (2001, Science 294: 1337-1340).

[0126] Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden usarse en métodos para tratar, pretratar o retrasar la progresión o aparición de afecciones asociadas con HIF que incluyen, pero no se limitan a, afecciones anémicas, isquémicas e hipóxicas. En diversas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra inmediatamente después de una afección que produce isquemia aguda, por ejemplo, infarto de miocardio, embolia pulmonar, infarto intestinal, accidente cerebrovascular isquémico y lesión por reperfusión isquémica renal. En otra realización, la formulación farmacéutica se administra a un paciente diagnosticado con una afección asociada con el desarrollo de isquemia crónica, por ejemplo, cirrosis cardíaca, degeneración macular, embolia pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de dificultad respiratoria neonatal e insuficiencia cardíaca congestiva. En otra realización más, la formulación farmacéutica se administra inmediatamente después de un trauma o lesión. En otras realizaciones,

la formulación farmacéutica puede administrarse a un sujeto en base a condiciones predisponentes, por ejemplo, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial oclusiva, insuficiencia venosa crónica, enfermedad de Raynaud, úlceras cutáneas crónicas, cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y esclerosis sistémica. En otras realizaciones más, la formulación farmacéutica se puede administrar para pretratar a un sujeto para disminuir o prevenir el desarrollo de daño tisular asociado con isquemia o hipoxia. En otras realizaciones, las formulaciones y composiciones farmacéuticas se pueden usar en un método para tratar o retrasar la progresión de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluidas diversas formas de colitis (por ejemplo, colitis ulcerosa) y enfermedad de Crohn.

[0127] Las formulaciones farmacéuticas y composiciones se pueden utilizar en un método para tratar la anemia, para aumentar la sangre los niveles de hemoglobina, y/o para aumentar el hematocrito, en un sujeto en necesidad del mismo. En un aspecto, las formulaciones y composiciones farmacéuticas pueden usarse en un método para tratar la anemia, para aumentar los niveles de hemoglobina en sangre y/o para aumentar el hematocrito, en un sujeto con enfermedad renal crónica o trastorno renal en etapa terminal. En un aspecto, las formulaciones y composiciones farmacéuticas se pueden usar en un método para tratar la anemia, para aumentar los niveles de hemoglobina en sangre y/o para aumentar el hematocrito, en un sujeto que tiene anemia por enfermedad crónica.

[0128] Las formulaciones y composiciones farmacéuticas también pueden usarse en un método para regular el metabolismo de la glucosa y lograr la homeostasis de la glucosa. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas pueden usarse además en métodos para disminuir los niveles de glucosa en sangre, reducir la resistencia a la insulina, disminuir los niveles de hemoglobina glucosilada, disminuir los niveles de triglicéridos en sangre y mejorar el control glucémico en un sujeto también se logran administrando las formulaciones o composiciones descritas en el presente documento. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas también se pueden usar en métodos para tratar o prevenir diabetes, hiperglucemia y otras afecciones asociadas con el aumento de los niveles de glucosa en sangre, al igual que los métodos para tratar o prevenir afecciones asociadas con diabetes, por ejemplo, afecciones que son factores de riesgo para o que se desarrollan en paralelo con o como resultado de la diabetes.

[0129] La formulación farmacéutica también se puede usar para aumentar la eritropoyetina endógena (EPO). La formulación farmacéutica puede administrarse para prevenir, pretratar o tratar afecciones asociadas con EPO, que incluyen, por ejemplo, afecciones asociadas con anemia y trastornos neurológicos. Las afecciones asociadas con la anemia incluyen trastornos tales como enfermedad renal aguda o crónica, diabetes, cáncer, úlceras, infección con virus, por ejemplo, VIH, bacterias o parásitos; inflamación, etc. Las condiciones anémicas pueden incluir además aquellas asociadas con procedimientos o tratamientos que incluyen, por ejemplo, radioterapia, quimioterapia, diálisis y cirugía. Los trastornos asociados con la anemia incluyen adicionalmente hemoglobina y/o eritrocitos anormales, como los que se encuentran en trastornos como la anemia microcítica, la anemia hipocrómica, la anemia aplásica, etc.

[0130] En un aspecto, las formulaciones y composiciones farmacéuticas pueden usarse en un método para inducir eritropoyesis mejorada o completa en un sujeto.

[0131] La invención también se refiere a una formulación farmacéutica para uso para tratar, tratar previamente, o retrasar la aparición de retardo de una condición asociada con un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos anémicos; trastornos neurológicos y/o lesiones, incluidos casos de accidente cerebrovascular, trauma, epilepsia y enfermedad neurodegenerativa; isquemia cardíaca que incluye, entre otros, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva; isquemia hepática que incluye, pero no se limita a, cirrosis cardíaca; isquemia renal que incluye, entre otros, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica; trastornos vasculares periféricos, úlceras, quemaduras y heridas crónicas; embolia pulmonar; y lesión por isquemia-reperusión. En un aspecto, las formulaciones y composiciones pueden usarse en un método para tratar la esclerosis múltiple y/o aumentar la neurogénesis.

[0132] En otro aspecto, las formulaciones y composiciones pueden usarse en un método para reducir la presión sanguínea o prevenir un aumento de la presión sanguínea y para tratar o prevenir la hipertensión o prehipertensión en cualquier sujeto, incluidos, entre otros, sujetos que tienen enfermedad del riñón.

[0133] En otra realización, la presente invención proporciona formulaciones y composiciones para usar en un método para mejorar la función renal en un sujeto que tiene o está en riesgo de tener insuficiencia renal, el método comprende administrar al sujeto un agente que inhibe el factor inducible por hipoxia (HIF) actividad hidroxilasa.

[0134] En otro aspecto, las formulaciones y composiciones pueden usarse en un método para la regulación del procesamiento de hierro y el tratamiento/prevención de afecciones asociadas con deficiencias en el hierro y/o procesamiento de hierro. En ciertos aspectos, la invención contempla el uso de las formulaciones y composiciones en métodos para aumentar el hierro sérico, aumentar la saturación de transferrina, aumentar los niveles de receptor de transferrina soluble y aumentar los niveles de ferritina sérica en un sujeto.

[0135] En otro aspecto, las formulaciones y composiciones pueden usarse en métodos para el tratamiento del colesterol alto reduciendo el nivel circulante de colesterol total y particularmente reduciendo el nivel circulante de colesterol de lipoproteína de baja densidad y/o colesterol de lipoproteína de muy baja densidad, y/o aumentar la

proporción de colesterol de lipoproteínas de alta densidad/colesterol de proteínas de baja densidad.

[0136] Se han descrito métodos para usar inhibidores de la prolil hidroxilasa HIF, y en particular el Compuesto A, para tratar diversas afecciones y trastornos en numerosas publicaciones que incluyen, las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núms. 2003/0176317, 2003/0153503, 2004/0204356, 2004/0235082, 2005/0020487, 2007/0042937, 2007/0004627, 2006/0276477, 2007/0293575, 2012/0149712, 2007/0259960, 2007/0292433, 2011/0039878, 2011/0039885, 2010/0144737, 2011/0039879 y 2011/0263642; Publicación PCT N° WO2012/097329, WO2012/097331, WO2013/070908 y WO2013/134632.

[0137] La descripción también está dirigida a un método de inhibición de la actividad de al menos una enzima de hidroxilasa que modifica la subunidad alfa del factor inducible por hipoxia. La enzima HIF hidroxilasa puede ser una prolil hidroxilasa que incluye, entre otros, el grupo que consiste en EGLN1, EGLN2 y EGLN3 (también conocido como PHD2, PHD1 y PHD3, respectivamente), descrito por Taylor (2001, Gene 275: 125- 132), y caracterizado por Aravind y Koonin (2001, Genome Biol 2: RESEARCH0007), Epstein et al. (2001, Cell 107: 43-54), y Bruick y McKnight (2001, Science 294: 1337-1340). El método comprende poner en contacto la enzima con el Compuesto A. En algunas realizaciones, la enzima HIF hidroxilasa es asparaginil hidroxilasa o prolil hidroxilasa. En otras realizaciones, la enzima hidroxilasa HIF es un factor inhibidor de HIF, EGLN1, EGLN2 o EGLN3 humano.

EJEMPLOS

Ejemplo de referencia 1. Exposición en estado sólido a la luz solar del Compuesto A

[0138] Se colocaron aproximadamente 500 mg de polvo seco del Compuesto A en una bolsa de polietileno de 1 galón y se expusieron a la luz solar durante dos meses consecutivos durante las horas del día. El polvo estaba en una capa muy delgada y la bolsa se agitaba con frecuencia para garantizar que todo el polvo y no solo la capa superior estuvieran expuestos a la luz solar. Una muestra de control del Compuesto A en polvo se almacenó en un vial ámbar en la oscuridad durante la misma cantidad de tiempo para fines de comparación. Después de dos meses, la inspección visual de las dos muestras indicó que la muestra expuesta a la luz se había vuelto blanquecina, en comparación con la muestra de control que era amarilla. La muestra expuesta a la luz y la muestra de control se analizaron por HPLC para evaluar las diferencias en su composición. El método de HPLC usó una fase inversa Zorbax Eclipse XDB-C8, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm de columna. La fase móvil estaba compuesta de agua y mezclas de acetonitrilo acidificadas con ácido trifluoroacético. La elución en gradiente con acetonitrilo en aumento proporcionó cromatogramas de la muestra de control del Compuesto A (Figura 1, antes de la exposición a la luz) y la muestra expuesta a la luz del Compuesto A (Figura 1, después de la exposición a la luz) con detección UV a 230 nm. La HPLC de la muestra expuesta a la luz muestra la aparición de un nuevo pico, designado como "producto de fotodegradación" en la FIG. 1.

[0139] Antes de la exposición a la luz solar, el polvo del Compuesto A tenía un valor de pureza del 99,1% medido por HPLC de fase inversa y no estaba presente ninguna impureza a un nivel superior al 0,2% p/p (2000 ppm). Después de la exposición a la luz solar, el polvo del Compuesto A tenía un valor de pureza ligeramente inferior del 98,4%. Después de la exposición a la luz solar, apareció un nuevo pico en el cromatograma que evidencia una nueva molécula. El nuevo pico tenía un área de 0,34%. El hecho de que el porcentaje de área del Compuesto A disminuyó con la exposición a la luz solar y apareció la nueva molécula sugiere que una fracción del Compuesto A se está convirtiendo en la nueva molécula, un producto de fotodegradación.

Ejemplo 2. Recubrimiento fotoestabilizante de la tableta

[0140] Se encontró que las tabletas que comprenden [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético se fotodegradan tras la exposición a la luz. Para reducir la fotodegradación del Compuesto A en las tabletas, se ensayaron diversos recubrimientos para determinar sus propiedades de fotoestabilización.

[0141] Fórmulas de revestimiento PinkIPOacb ensayadas incluían un recubrimiento que comprende

Fórmula 1: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio ("Pink/Peach # 1");
 Fórmula 2: Sunset Yellow FCF, óxido de hierro rojo y dióxido de titanio ("Pink/Peach # 2"); o
 Fórmula 3: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio ("Rosa/Melocotón # 3").

[0142] Las fórmulas de recubrimiento de color rojo ensayadas incluían un revestimiento que comprende

Fórmula 4: Allura Red AC lacas aluminicas y la indigotina, y dióxido de titanio ("Allura Red AC/indigotina");
 Fórmula 5: Allura Red AC laca aluminica y dióxido de titanio ("Allura Red AC"); o
 Fórmula 6: óxido de hierro rojo y dióxido de titanio ("óxido de hierro rojo").

[0143] Las tabletas que comprenden 20 mg o 100 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético se revistieron en una capa uniformemente distribuida con diferentes cantidades de agente fotoestabilizante por área de superficie de la tableta (mg/cm²) en una bandeja de recubrimiento con iluminación reducida. La Tabla 1 enumera ejemplos de recubrimientos de tabletas a varios niveles usando diferentes fórmulas de

recubrimiento. El nivel de recubrimiento del 3%, 4%, 4,5% o 7,5% es el porcentaje del peso del material de recubrimiento sobre el peso del núcleo de la tableta que se está recubriendo.

Tabla 1: Ejemplos de agentes de fotoestabilización por área de superficie de tableta presente en tabletas recubiertas a diferentes niveles de recubrimiento

Comprimido de 20 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 3%						
	Fórmula 1a	Fórmula 2a	Fórmula 3a	Fórmula 4a	Fórmula 5a	Fórmula 6a
Total Allura Red AC (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,136	0,123	0,000
Indigotina total (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,0005	0,000	0,000
Total Sunset Yellow FCF (mg/cm ²)	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,000
Óxido de hierro rojo (mg/cm ²)	0,008	0,003	0,005	0,000	0,000	0,134
Óxido de hierro amarillo (mg/cm ²)	0,043	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000
Dióxido de titanio (mg/cm ²)	0,621	0,609	0,661	0,126	0,125	0,639
Comprimido de 20 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 4%						
	Fórmula 1b	Fórmula 2b	Fórmula 3b	Fórmula 4b	Fórmula 5b	Fórmula 6b
Total Allura Red AC (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,182	0,163	0,000
Indigotina total (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
Total Sunset Yellow FCF (mg/cm ²)	0,000	0,012	0,000	0,000	0,000	0,000
Óxido de hierro rojo (mg/cm ²)	0,010	0,004	0,007	0,000	0,000	0,179
Óxido de hierro amarillo (mg/cm ²)	0,057	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000
Dióxido de titanio (mg/cm ²)	0,828	0,811	0,881	0,168	0,167	0,852
Comprimido de 20 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 7,5%						
	Fórmula 1c	Fórmula 2c	Fórmula 3c	Fórmula 4c	Fórmula 5c	Fórmula 6c
Total Allura Red AC (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,341	0,306	0,000
Indigotina total (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
Total Sunset Yellow FCF (mg/cm ²)	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,000
Óxido de hierro rojo (mg/cm ²)	0,019	0,007	0,013	0,000	0,000	0,336
Óxido de hierro amarillo (mg/cm ²)	0,107	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000
Dióxido de titanio (mg/cm ²)	1,552	1,521	1,652	0,316	0,314	1,598
Comprimido de 100 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 3%						
	Fórmula 1d	Fórmula 2d	Fórmula 3d	Fórmula 4d	Fórmula 5d	Fórmula 6d
Total Allura Red AC (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,240	0,216	0,000
Indigotina total (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
Total Sunset Yellow FCF (mg/cm ²)	0,000	0,016	0,000	0,000	0,000	0,000
Óxido de hierro rojo (mg/cm ²)	0,014	0,005	0,009	0,000	0,000	0,237
Óxido de hierro amarillo (mg/cm ²)	0,075	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000
Dióxido de titanio (mg/cm ²)	1,094	1,073	1,165	0,222	0,221	1,127
Comprimido de 100 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 4%						
	Fórmula 1e	Fórmula 2e	Fórmula 3e	Fórmula 4e	Fórmula 5e	Fórmula 6e
Total Allura Red AC (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,320	0,288	0,000
Indigotina total (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
Total Sunset Yellow FCF (mg/cm ²)	0,000	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000
Óxido de hierro rojo (mg/cm ²)	0,018	0,006	0,013	0,000	0,000	0,316

(Continuación)

Comprimido de 100 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 4%						
	Fórmula 1e	Fórmula 2e	Fórmula 3e	Fórmula 4e	Fórmula 5e	Fórmula 6e
Óxido de hierro amarillo (mg/cm ²)	0,100	0,000	0,013	0,000	0,000	0,000
Dióxido de titanio (mg/cm ²)	1,459	1,430	1,553	0,297	0,295	1,502
Comprimido de 100 mg de concentración con un nivel de recubrimiento objetivo del 4,5%						
	Fórmula 1f	Fórmula 2f	Fórmula 3f	Fórmula 4f	Fórmula 5f	Fórmula 6f
Total Allura Red AC (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,360	0,342	0,000
Total. Indigotina (mg/cm ²)	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000
Total Sunset Yellow FCF (mg/cm ²)	0,000	0,024	0,000:	0,000	0,000	0,000
Óxido de hierro rojo (mg/cm ²)	0,021	0,007	0,014	0,000	0,000	0,355
Óxido de hierro amarillo (mg/cm ²)	0,113	0,000	0,014	0,000	0,000	0,000
Dióxido de titanio (mg/cm ²)	1,642	1,609	1,747	0,333	0,332	1,690

[0144] Las tabletas recubiertas se expusieron a la luz (ICH Opción 2) y se analizaron para determinar la fotodegradación midiendo la cantidad de producto de fotodegradación que estaba presente mediante el uso inverso fase HPLC. Los controles oscuros estaban envueltos en papel de aluminio. El método de HPLC de fase inversa utilizado para cuantificar el producto de fotodegradación tenía un límite superior de cuantificación de 0,25% o 2500 ppm. Cuando se informaron valores superiores al 0,25% o 2500 ppm, se utilizó un método de HPLC de fase inversa modificado con un límite superior de cuantificación superior, pero de menor sensibilidad. Las Tablas 2 y 3 muestran los valores medios (n = 10) del producto de fotodegradación (en ppm con respecto al Compuesto A) para cada lote de tabletas recubiertas de rojo probado. "ND" se refiere a no determinado. "NA" se refiere a no aplicable.

Tabla 2: Fotodegradación de la tableta de 20 mg de fuerza con recubrimientos rojos

Fórmula de recubrimiento		Nivel de recubrimiento (p/p)	Exposición a la luz	Valor medio del producto de fotodegradación (ppm)
Allura Red AC/Indigotina	Fórmula 4a	3%	ICH Opción 2	1645
	Fórmula 4b	4%	ICH Opción 2	859
Allura Red AC	Fórmula 5a	3%	ICH Opción 2	1816
	Fórmula 5b	4%	ICH Opción 2	859
Óxido de hierro rojo	Fórmula 6a	3%	ICH Opción 2	1304
			Control oscuro	2
	Fórmula 6b	4%	ICH Opción 2	422
No recubierto	N/A	Control oscuro	<2	N/A
	N/A	ICH Opción 2	5813	N/A

Tabla 3: Fotodegradación de la tableta de 100 mg de fuerza con recubrimientos rojos

Fórmula de recubrimiento		Nivel de recubrimiento (p/p)	Exposición a la luz	Valor medio del producto de fotodegradación (ppm)
Allura Red AC/Indigotina	Fórmula 4d	3%	ICH Opción 2	241
	Fórmula 4e	4%	ICH Opción 2	68
Allura Red AC	Fórmula 5d	3%	ICH Opción 2	151
	Fórmula 3e	4%	ICH Opción 2	37
Óxido de hierro rojo	Fórmula 6d	3%	ICH Opción 2	52
	Fórmula 6e	4%	ICH Opción 2	8
Sin recubrimiento		N/A	ICH Opción 2	2962

[0145] Estos resultados se representan gráficamente en la FIG. 2A (tableta de 20 mg) y 2B (tableta de 100 mg).

[0146] Los resultados de fotodegradación para tabletas recubiertas con fórmulas de color rosa/durazno al nivel de recubrimiento del 3% o 4% (basado en el peso del núcleo de la tableta), después de la exposición a las condiciones de ICH Opción 2 se muestran en la FIG. 3A y la Tabla 4 para las tabletas de 20 mg de concentración, y en la FIG. 3B y Tabla 5 para las tabletas de 100 mg de concentración.

Tabla 4: Fotodegradación de 20 mg de tableta de fuerza con recubrimientos de color rosa/durazno

Fórmula de recubrimiento		Nivel de recubrimiento (p/p)	Exposición a la luz	Producto de fotodegradación media (ppm)
Rosa/Melocotón nº 1	Fórmula 1a	3%	ICH Opción 2	≥ 2500
			Control oscuro	2
	Fórmula 1b	4%	ICH Opción 2	2079
Rosa/Melocotón nº 2	Fórmula 2a	3%	ICH Opción 2	≥ 2500
	Fórmula 2b		4%	ICH Opción 2
Rosa/Melocotón nº 3	Fórmula 3a	3%	ICH Opción 2	> 2500
	Fórmula 3b		4%	ICH Opción 2

Tabla 5: Fotodegradación de 100 mg de tabletas de fuerza con recubrimientos de color rosa/durazno

Fórmula de recubrimiento		Nivel de recubrimiento (p/p)	Exposición a la luz	Producto de fotodegradación media (ppm)
Rosa/Melocotón nº 1	Fórmula 1d	3%	ICH Opción 2	889
	Fórmula 1e	4%	ICH Opción 2	115
Rosa/Melocotón nº 2	Fórmula 2d	3%	ICH Opción 2	1173
	Fórmula 2e	4%	ICH Opción 2	608
Rosa/Melocotón nº 3	Fórmula 3d	3%	ICH Opción 2	1885
	Fórmula 3e	4%	ICH Opción 2	1138

Ejemplo 3. Cápsula de gelatina fotoestabilizante

[0147] El Compuesto A en cápsulas de gelatina también exhibe fotodegradación tras la exposición a la luz. Los recubrimientos de película de gelatina que contienen varias combinaciones de tintes se probaron para sus propiedades de fotoestabilización.

[0148] Las cápsulas de gelatina que comprenden [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético en capas de cápsulas de gelatina dura incoloras transparentes se cubrieron con una película de gelatina que comprende varios agentes fotoestabilizantes, expuestos a la luz bajo ICH Opción 2 descrita en este documento, y probado para la fotodegradación del [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético midiendo la cantidad de producto de fotodegradación usando reversa fase HPLC descrita en el Ejemplo 1. Los resultados representan el valor medio del producto de fotodegradación medido en 10 cápsulas.

[0149] La composición de las películas de gelatina dura probadas se muestra en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Películas de gelatina

	Ingrediente	% p/p (basado en el peso de la cubierta de la cápsula)
Naranja nº 1	Óxido de hierro amarillo	1%
	Allura Red AC	0,3%
	Dióxido de titanio	1%
Naranja nº 2	Óxido de hierro amarillo	1%
	Óxido de hierro rojo	0,7%
	Allura Red AC	0,3%
	Dióxido de titanio	1%
Naranja nº 3	Óxido de hierro amarillo	1%
	Óxido de hierro rojo	1%
	Dióxido de titanio	1%
Rojo nº 1	Óxido de hierro rojo	2%
	Dióxido de titanio	1%
Amarillo	Óxido de hierro amarillo	2%
	Dióxido de titanio	1%

(Continuación)

	Ingrediente	% p/p (basado en el peso de la cubierta de la cápsula)	
5	Naranja nº 4	Óxido de hierro amarillo	1%
		Allura Red AC	1%
		Dióxido de titanio	1%
	Azul	Indigotina	1%
		Dióxido de titanio	1%
10	Rojo nº 2	Óxido de hierro rojo	2%
		Dióxido de titanio	0,9%

[0150] Como se muestra en la Tabla 7 y la FIG. 4, los tintes anaranjados ofrecieron la mejor fotoestabilización del Compuesto A en las cápsulas de gelatina dura.

Tabla 7: Fotodegradación de cápsulas de gelatina dura que contienen el compuesto A

	Película de gelatina	Producto de fotodegradación Media (ppm)
20	Control de luz (sin película de gelatina)	10563
	Naranja nº 1	378
	Naranja nº 2	96
25	Naranja nº 3	619
	Rojo nº 1	1500
	Amarillo	1194
	Naranja nº 4	247
	Azul	6100
	Rojo nº 2	1432

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una tableta que comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en un tinte azul, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos, y en donde
- 10 (i) el agente fotoestabilizante se mezcla en la tableta; o
(ii) la tableta comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento y el agente fotoestabilizante se mezcla en el núcleo de la tableta; o
(iii) la tableta comprende un núcleo de tableta y un revestimiento y el núcleo de la tableta comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y el excipiente farmacéuticamente aceptable, y el recubrimiento comprende el agente fotoestabilizante.
- 15 2. La tableta de la reivindicación 1, en donde el agente fotoestabilizante bloquea la luz en un rango de longitud de onda de entre 200 y 550 nm.
- 20 3. La tableta de la reivindicación 1 o 2, en donde el tinte se selecciona del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca alumínica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, Sunset Yellow FCF, laca alumínica, Indigotina, Indigotina laca alumínica, y combinaciones de los mismos.
- 25 4. La tableta de la reivindicación 3, en donde
- (i) el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y Allura Red AC laca alumínica; o
(ii) el agente fotoestabilizante comprende al menos 0,1 mg/cm² de dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en:
- 30 a) al menos 0,1 mg/cm² de Allura Red AC;
b) al menos 0,1 mg/cm² Allura Red AC en laca alumínica;
c) al menos 0,004 mg/cm² de óxido de hierro rojo;
d) al menos 0,009 mg/cm² de óxido de hierro amarillo;
e) al menos 0,01 mg/cm² Sunset Yellow FCF; y
f) al menos 0,01 mg/cm² Sunset Yellow FCF en laca alumínica;
- 35 en donde la cantidad de agente fotoestabilizante se basa en el área superficial del núcleo de la tableta; o
(iii) el agente fotoestabilizante comprende de 0,1 a 2 mg/cm² de dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en:
- 40 a) de 0,1 a 0,4 mg/cm² de Allura Red AC;
b) de 0,1 a 0,4 mg/cm² Allura Red AC en laca alumínica;
c) de 0,004 a 0,4 mg/cm² de óxido de hierro rojo;
d) de 0,009 a 0,2 mg/cm² de óxido de hierro amarillo;
e) de 0,01 a 0,03 mg/cm² Sunset Yellow FCF; y
f) de 0,01 a 0,03 mg/cm² Sunset Yellow FCF en laca alumínica;
- 45 en donde la cantidad de agente fotoestabilizante se basa en el área de superficie del núcleo de la tableta.
- 50 5. La tableta de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende un núcleo de tableta y un recubrimiento, en donde el núcleo de la tableta comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y el excipiente farmacéuticamente aceptable, y el recubrimiento comprende el agente fotoestabilizante, en donde el recubrimiento está presente en una cantidad de 3% a 8% p/p basado en el peso del núcleo del comprimido.
- 55 6. El comprimido de la reivindicación 5, en donde
- (i) el núcleo del comprimido comprende del 22% al 28% p/p [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético basado en el peso del núcleo del comprimido y un excipiente farmacéuticamente aceptable; o
(ii) la tableta es como en (i) y el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; o
60 (iii) la tableta es como en (i) o (ii) y el núcleo de la tableta comprende de 20 mg a 200 mg [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético; o
(iv) la tableta es como en (iii) y el núcleo de la tableta comprende 20 ± 10% mg, 50 ± 10% mg o 100 ± 10% mg [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético.
- 65 7. El comprimido de la reivindicación 5, en donde

(i) el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, Allura Red AC laca aluminica, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, Sunset Yellow FCF, FCF Sunset Yellow laca aluminica, Indigotina, Indigotina laca aluminica y combinaciones de los mismos; o

5 (ii) la tableta es como en (i) y el agente fotoestabilizador comprende dióxido de titanio y Allura Red AC laca aluminica; o

(iii) la tableta es como en (ii) y el recubrimiento comprende de 0,1 a 0,4 mg/cm² de dióxido de titanio y de 0,1 a 0,4 mg/cm² de Allura Red AC en una laca aluminica en donde la cantidad de dióxido de titanio y Allura Red AC en la laca aluminica se basa en el área de superficie del núcleo de la tableta; o

10 (iv) el núcleo del comprimido comprende 20 ± 10% mg, 50 ± 10% mg, o 100 ± 10% mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético, lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde el agente fotoestabilizante comprende 0,1 a 0,4 mg/cm² de dióxido de titanio y de 0,1 a 0,4 mg/cm² Allura Red AC en laca aluminica en donde la cantidad de dióxido de titanio y Allura Red AC en laca aluminica se basa en el área superficial del núcleo de la tableta.

15
8. Una cápsula que comprende un relleno de cápsula y una cubierta de cápsula, en donde el relleno de cápsula comprende [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]ácido acético, un excipiente farmacéuticamente aceptable y el la cubierta de la cápsula comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, en donde el agente fotoestabilizador comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en un tinte azul, un tinte rojo, un tinte naranja, un tinte amarillo y combinaciones de los mismos.

20
9. La cápsula de la reivindicación 8, en donde el agente fotoestabilizador bloquea la luz en un rango de longitud de onda de entre 200 y 550 nm.

10. La cápsula de la reivindicación 8 o 9, en donde el agente fotoestabilizante comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y combinaciones de los mismos.

30 **11.** La cápsula de la reivindicación 10, en donde

(i) el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo y dióxido de titanio; o

35 (ii) el agente fotoestabilizador comprende Allura Red AC, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio; o

(iii) el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo, Allura Red AC, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio; o

(iv) el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio; o

(v) el agente fotoestabilizante comprende óxido de hierro amarillo y dióxido de titanio.

40 **12.** La cápsula de la reivindicación 10, en donde:

(i) la cubierta de la cápsula comprende de 1,8% a 6% p/p de agente fotoestabilizador basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

45 (ii) la cubierta de la cápsula comprende de 2% a 3,5% p/p de agente fotoestabilizador basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

(iii) la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina.

13. La cápsula de la reivindicación 8, en donde el relleno de la cápsula comprende de 12% a 15% p/p de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético basado en el peso del relleno de cápsula y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y en donde la cubierta de la cápsula comprende una cantidad efectiva de un agente fotoestabilizante, y en donde el agente fotoestabilizador comprende dióxido de titanio y al menos un tinte adicional seleccionado del grupo que consiste en Allura Red AC, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, y combinaciones de los mismos.

55 **14.** La cápsula de la reivindicación 13, en donde

(i) el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; o

60 (ii) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de ácido [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético; o

(iii) la cubierta de la cápsula comprende de 2% p/p a 3,5% p/p de agente fotoestabilizador basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

65 (iv) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxiisoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende

aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 0,9% p/p de dióxido de titanio basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

(v) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 0,3% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

(vi) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 0,7% p/p de óxido de hierro rojo, aproximadamente 0,3% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio sobre el peso de la cubierta de la cápsula; o

(vii) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro rojo, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

(viii) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 1% p/p de Allura Red AC, aproximadamente 1% p/p de óxido de hierro amarillo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o

(ix) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro rojo y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio basado en el peso de la cubierta de la cápsula; o (x) el relleno de la cápsula comprende aproximadamente 20 mg o aproximadamente 50 mg de [(4-hidroxi-1-metilo-7-fenoxi-isoquinolina-3-carbonilo)-amino]-ácido acético y excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden lactosa monohidrato, microcristalina celulosa, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio; y en donde la cubierta de la cápsula es una cubierta de gelatina que comprende aproximadamente 2% p/p de óxido de hierro amarillo, y aproximadamente 1% p/p de dióxido de titanio a base de sobre el peso de la cubierta de la cápsula,

por lo que "aproximadamente" significa en cada caso aproximaciones que pueden variar en $\pm 10\%$ del valor establecido.

15. Una tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una cápsula de cualquiera de las reivindicaciones 8-14 para usar en

(i) un método para tratar, pretratar o retrasar el inicio o la progresión de una afección mediada al menos en parte por factor inducible por hipoxia (HIF); o

(ii) un método para tratar, pretratar o retrasar el inicio o la progresión de la anemia.

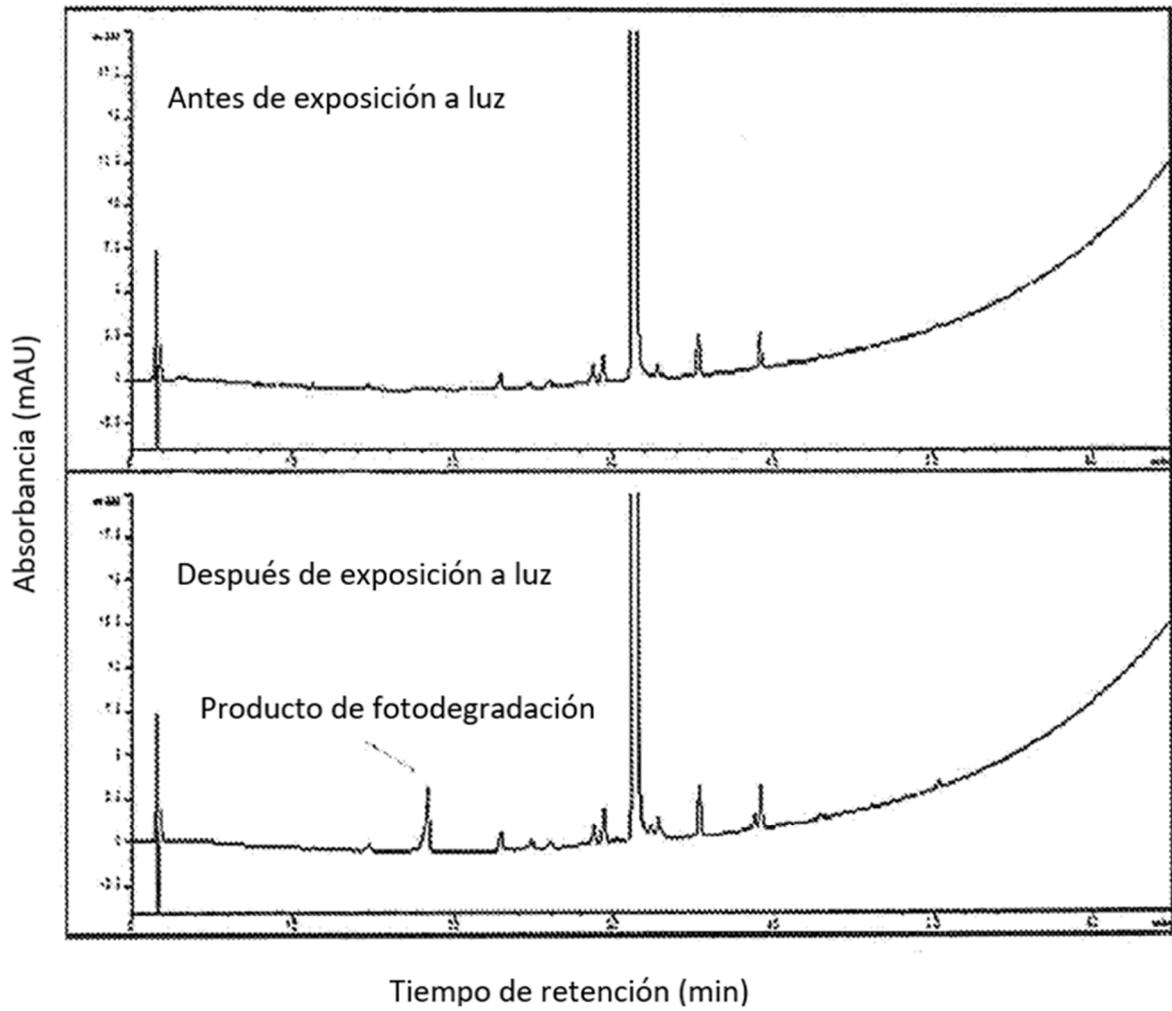


FIG. 1

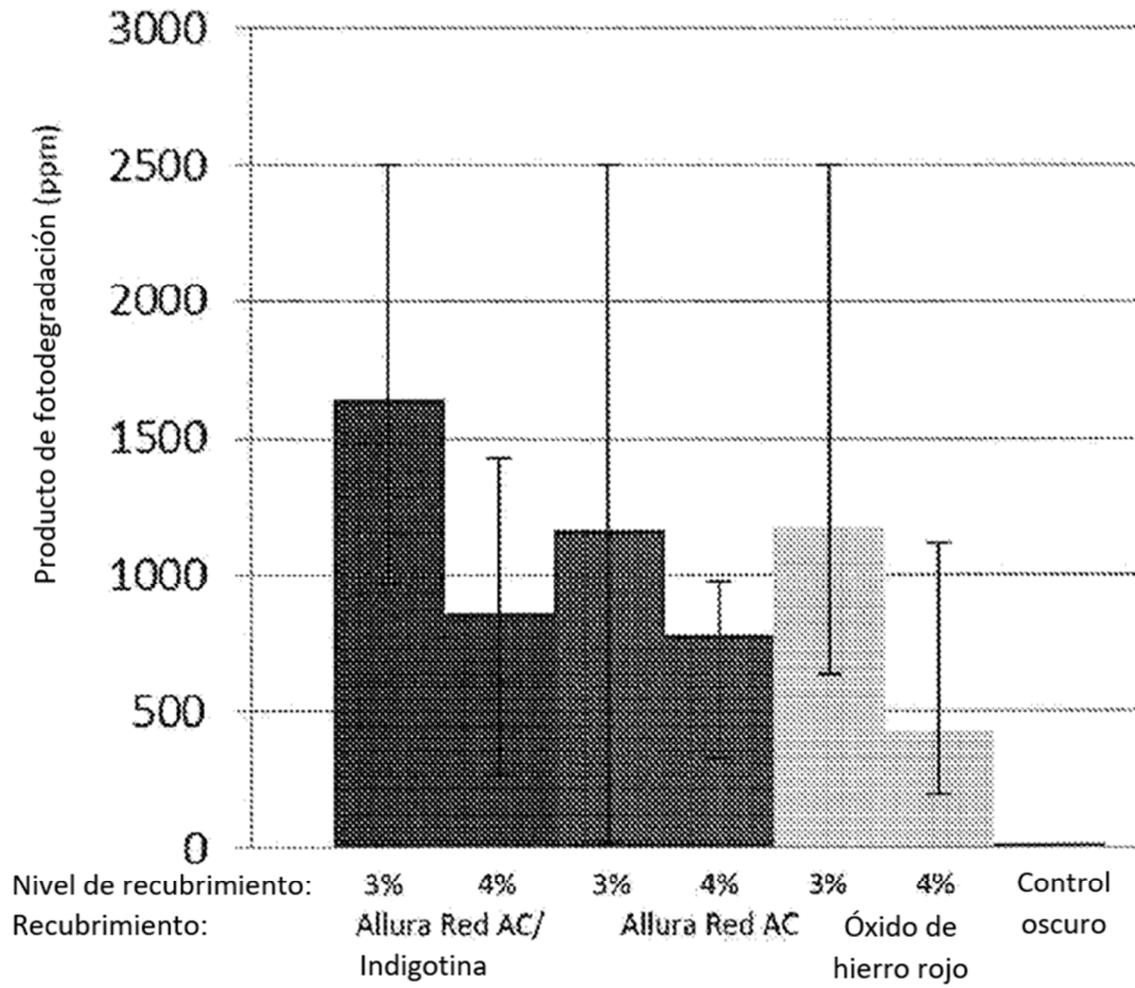


FIG. 2A

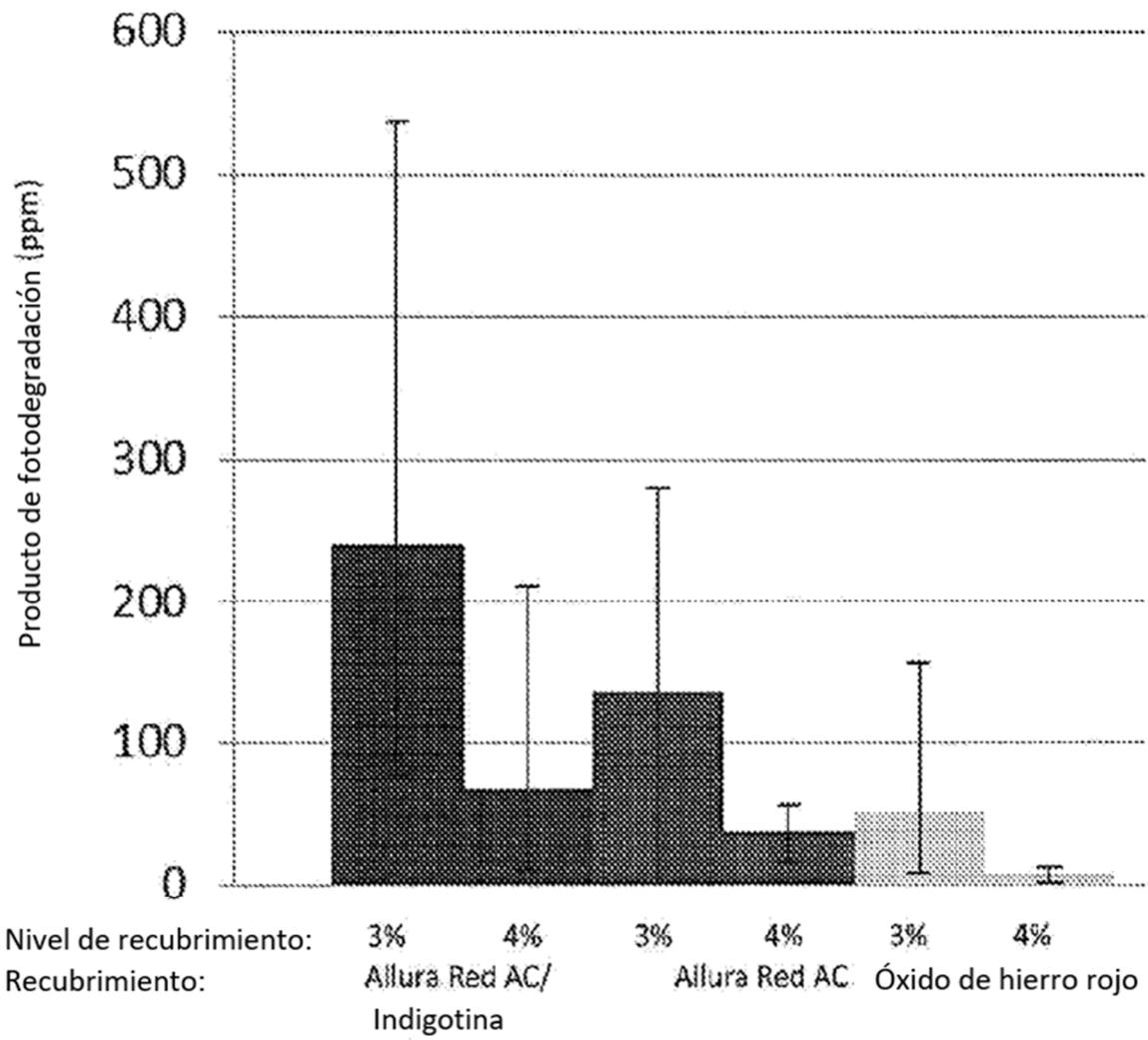


FIG. 2B

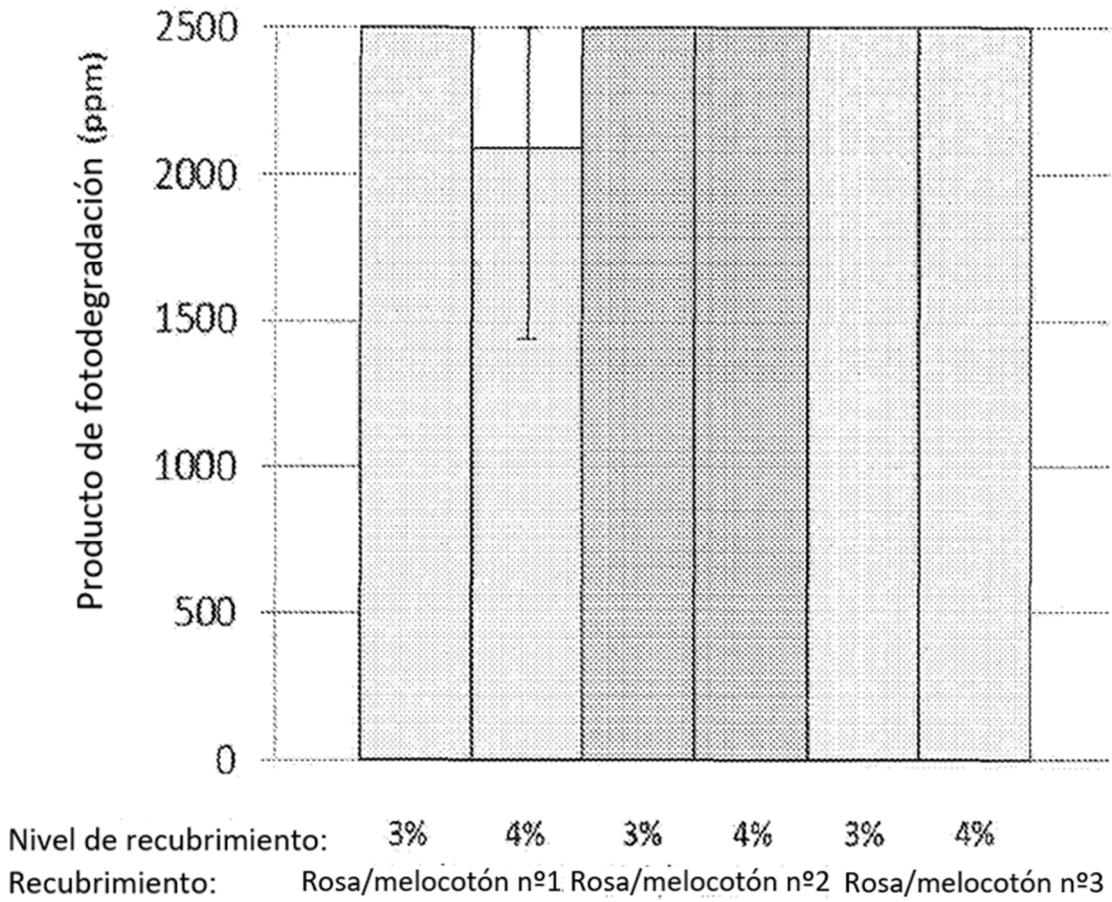


FIG. 3A

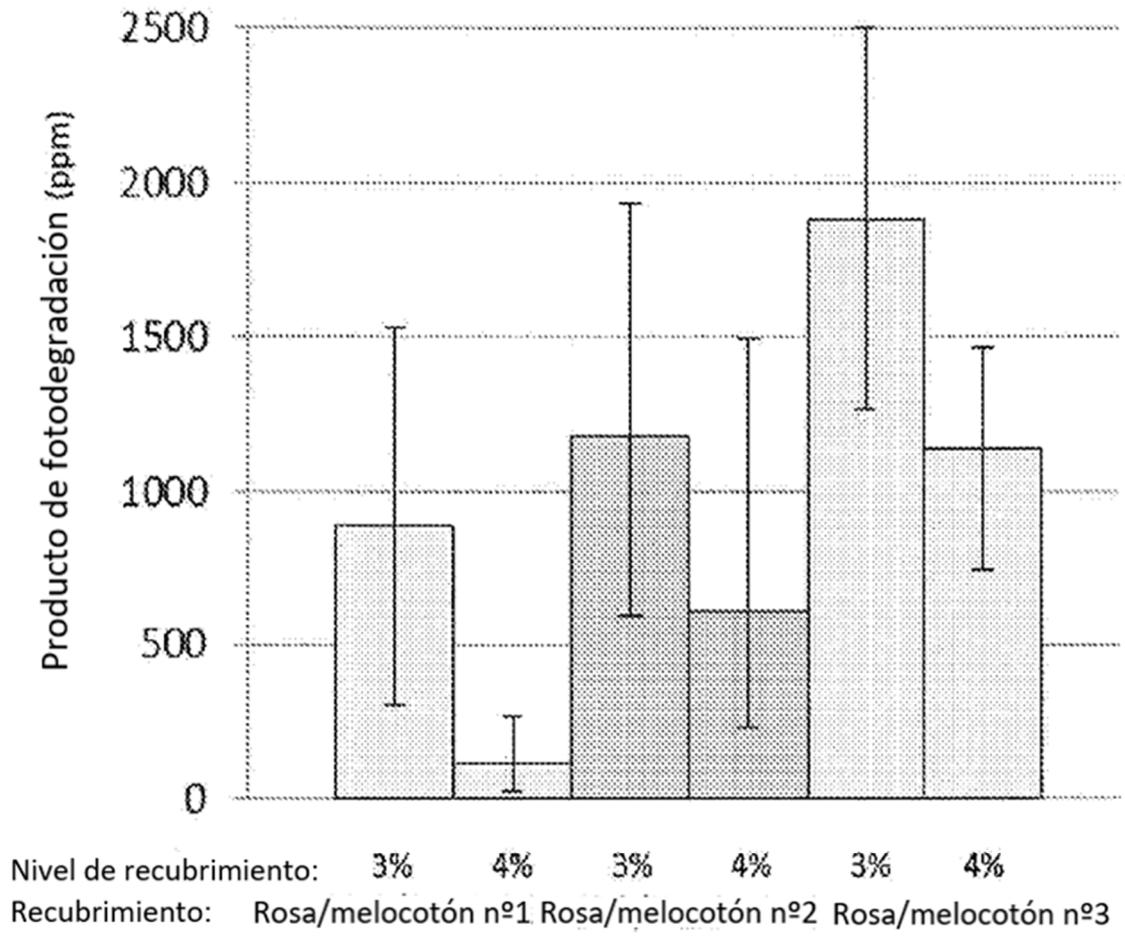


FIG. 3B

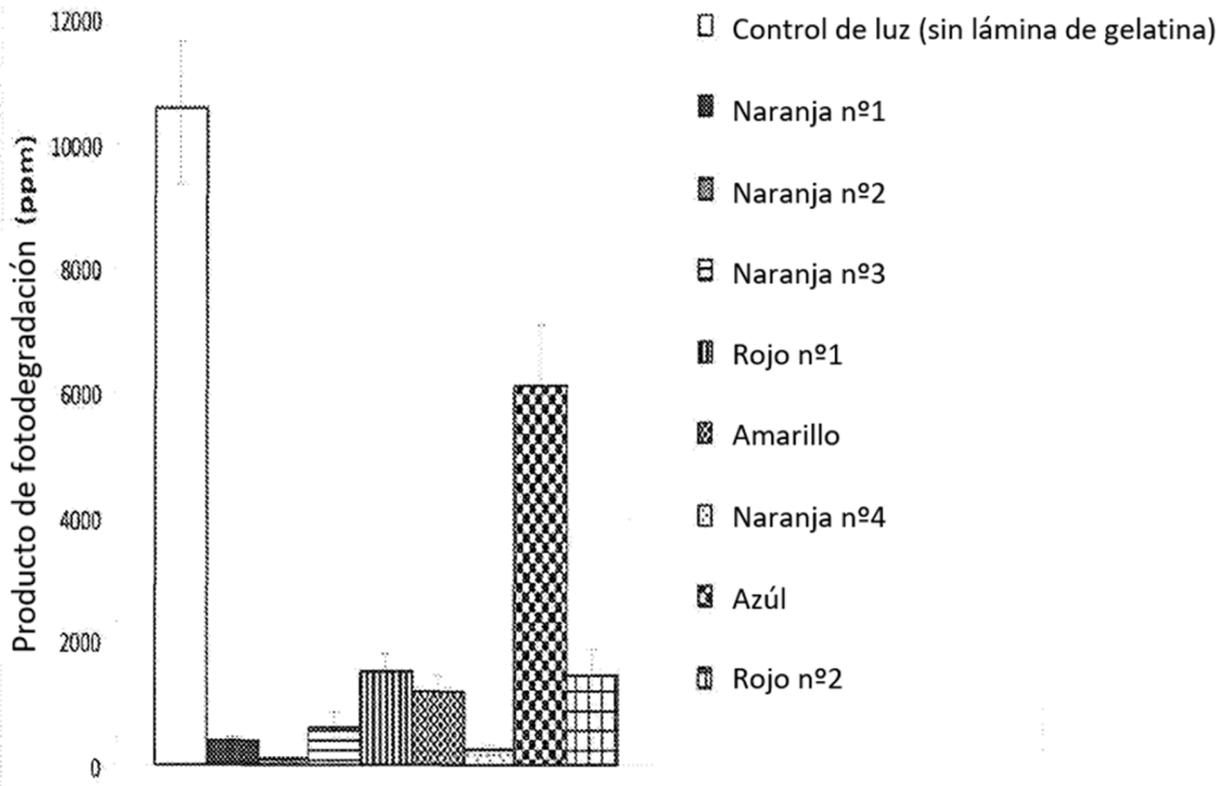


FIG. 4