

1

Traduzione del testo del Brevetto Europeo N° 3 222 277 avente per titolo: "UN ANTAGONISTA DI RECETTORE DI ENDOTELINA E ANGIOTENSINA II DI BIFENILSOLFONAMMIDE PER TRATTARE GLOMERULOSCLEROSI E NEFROPATIA INDOTTA DA IGA"

DESCRIZIONE

5 STATO DELLA TECNICA DELL'INVENZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce ad un composto di bifenil solfonammide che è un antagonista di recettore di angiotensina doppia e endotelina, a composizioni farmaceutiche contenenti tale composto, a metodi per produrre formulazioni farmaceutiche contenenti tale composto, e a metodi di uso di tale composto nel
10 trattamento dei disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II e di altre malattie.

Descrizione della tecnica correlata

Angiotensina II (AngII) ed endotelina-1 (ET-1) sono due dei più potenti peptidi vasoattivi endogeni attualmente conosciuti e si ritiene che svolgano un ruolo nel controllare sia il tono vascolare che il rimodellamento di tessuti patologici associati a una varietà di malattie tra cui nefropatia diabetica,
15 insufficienza cardiaca e pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata. Attualmente, i bloccanti dei recettori di angiotensina (ARB, angiotensin receptor blocker), che bloccano l'attività di AngII, sono ampiamente usati come trattamento per nefropatia diabetica, insufficienza cardiaca, pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata. In aggiunta, vi è un numero crescente di dati che dimostrano i potenziali benefici terapeutici degli antagonisti di recettori ET (ERA, ET receptor antagonist) nel bloccare l'attività di
20 ET-1.

È altresì noto che AngII ed ET-1 lavorano insieme nel controllo di pressione sanguigna e rimodellamento di tessuti patologici. Ad esempio, gli ARB non solo bloccano l'azione di AngII in corrispondenza del suo recettore, ma limitano anche la produzione di ET-1. Allo stesso modo, gli ERA bloccano l'attività di ET-1 e inibiscono la produzione di AngII. Di conseguenza, bloccare contemporaneamente le attività di AngII e di ET-
25 1 può offrire una migliore efficacia rispetto a bloccare entrambe le sostanze da sole.

In modelli di ratto ben convalidati di pressione sanguigna umana cronica o persistentemente elevata, la combinazione di un ARB e di un ERA risulta in un effetto sinergico. Inoltre, sebbene gli ARB siano lo standard di cura per i pazienti con nefropatia diabetica, è stata riportata un'efficacia migliorata con la co-

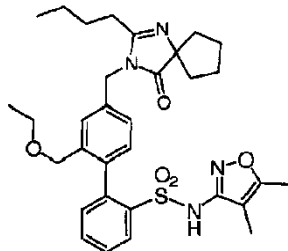
5 Vi sono dati preclinici e clinici iniziali che suggeriscono che rispetto ad entrambi i meccanismi da soli, bloccare contemporaneamente angiotensina II ed endotelina 1 in corrispondenza dei loro rispettivi recettori, ATI ed ETA, può fornire un'opzione di trattamento migliorata per diverse malattie cardiovascolari.

US 2002/143024 e WO 00/01389 si riferiscono ai composti di bifenil solfonammide che sono antagonisti di ricettori di angiotensina e di endotelina combinati, e ai metodi per usare tali composti nel trattamento di

10 condizioni quali ipertensione e altre malattie, nonché composizioni farmaceutiche contenenti tali composti.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

L'invenzione è come definita nelle rivendicazioni, in particolare un composto di Formula I:

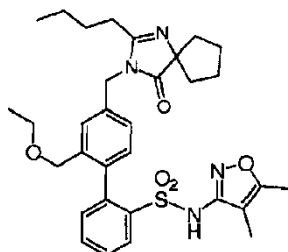


Formula I

o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattare un disturbo selezionato dal gruppo

15 costituito da glomerulosclerosi e nefropatia indotta da IgA in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata è da 200 mg a 800 mg.

L'invenzione fornisce altresì un composto di Formula I:

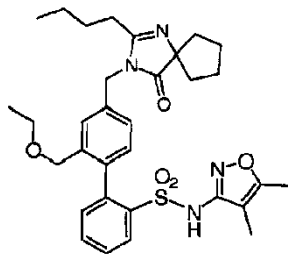


Formula I

o un relativo sale farmaceuticamente accettabile per uso nella produzione di un medicinale per il trattamento di un disturbo selezionato dal gruppo costituito da glomerulosclerosi e nefropatia indotta da IgA, in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata, è da 200 mg a 800 mg.

5 Nella misura in cui altri usi del composto o relativo sale farmaceuticamente accettabile, sono descritti nella presente, essi sono inclusi solo a scopo descrittivo.

Vengono descritti metodi di somministrazione, forme di dosaggio farmaceutiche, formulazioni farmaceutiche e regimi di trattamento di un composto di bifenil solfonammide della seguente formula I, enantiomeri (inclusi atropisomeri), diastereomeri, relativi sali e metaboliti, metodi per produrre le formulazioni farmaceutiche e
10 metodi per usare le formulazioni:



Formula I

Alcune descrizioni forniscono un metodo per trattare un disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II in un soggetto che ne necessita, che comprende somministrare un composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, in una quantità efficace per questo. In alcune altre
15 descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II è nefropatia diabetica. In alcune descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II è pressione sanguigna elevata cronica. In alcune descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II è la pressione sanguigna persistentemente elevata. In alcune descrizioni il disturbo dipendente da endotelina o da angiotensina II è ipertensione.

20 In alcune descrizioni, il metodo comprende somministrare un composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, in una quantità da circa 50 mg/giorno a circa 1000 mg/giorno. Nel contesto

di alcune forme di realizzazione dell'invenzione, la quantità del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata al soggetto umano è da circa 200 mg/giorno a 800 mg/giorno, più preferibilmente circa 400 mg/giorno, in modo massimamente preferibile 800 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione dell'invenzione, la quantità del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata al soggetto umano può essere di 200 mg/giorno, circa 400 mg/giorno, o 800 mg/giorno. In altre descrizioni, la quantità del composto di Formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata al soggetto umano può essere di circa 100 mg/giorno.

In alcune forme di realizzazione, la pressione sanguigna sistolica del soggetto umano è diminuita al di sotto di almeno 160 mmHg, al di sotto di almeno 140 mmHg, al di sotto di almeno 140 mmHg, al di sotto di almeno 130 mmHg, o al di sotto di almeno 120 mmHg. In alcune forme di realizzazione, la pressione sanguigna diastolica del soggetto umano è diminuita al di sotto di almeno 120 mmHg, al di sotto di almeno 110 mmHg, al di sotto di almeno 100 mmHg, o al di sotto di almeno 90 mmHg. In alcune forme di realizzazione, la pressione sanguigna sistolica o diastolica del soggetto umano è diminuita di almeno circa 5 mmHg, almeno circa 8 mmHg, circa 10 mmHg, almeno circa 12 mmHg, o circa 14 mmHg rispetto alla pressione sanguigna sistolica o diastolica prima del trattamento.

In alcune forme di realizzazione, il composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, è somministrato a una frequenza non superiore a quattro volte, due volte o una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, è somministrato quattro volte, due volte o una volta al giorno.

In alcune descrizioni, la pressione sanguigna sistolica inferiore a 140 mmHg o la pressione sanguigna diastolica inferiore a 90 mmHg può essere raggiunta entro 16 settimane, entro 14 settimane, entro 12 settimane, entro 10 settimane o entro 8 settimane di somministrazione del composto di composto I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile.

Alcune descrizioni forniscono una composizione farmaceutica comprendente un composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattare un disturbo dipendente da endotelina o

dipendente da angiotensina II in un soggetto che ne necessita. In alcune descrizioni, la quantità del composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile può essere da circa 50 mg a circa 1000 mg. In alcune descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può essere pressione sanguigna cronica elevata. In alcune descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può essere pressione sanguigna costantemente elevata. In alcune descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può essere nefropatia diabetica. In alcune descrizioni, il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può essere ipertensione. Nel contesto dell'invenzione, la quantità di composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, è da 200 mg a 800 mg. In alcune forme di realizzazione dell'invenzione, la quantità di composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, è 200 mg, circa 400 mg, o 800 mg. In un'altra descrizione, la quantità del composto di Formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile è circa 100 mg.

L'uso della composizione farmaceutica comprendente un composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, nel trattare il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può diminuire la pressione sanguigna sistolica del soggetto umano in modo tale che sia al di sotto di almeno 160 mmHg, al di sotto di almeno 150 mmHg, al di sotto di almeno 140 mmHg, al di sotto di almeno 130 mmHg, o al di sotto di almeno 120 mmHg. L'uso della composizione farmaceutica comprendente un composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, nel trattare il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può diminuire la pressione sanguigna diastolica del soggetto umano in modo che sia al di sotto di almeno 120 mmHg, al di sotto di almeno 110 mmHg, al di sotto di almeno 100 mmHg, o al di sotto di almeno 90 mmHg. L'uso della composizione farmaceutica comprendente un composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, nel trattare il disturbo dipendente da endotelina o dipendente da angiotensina II può diminuire la pressione sanguigna sistolica o diastolica del soggetto umano di almeno circa 5 mmHg, almeno circa 8 mmHg, almeno circa 10 mmHg, almeno circa 12 mmHg, o almeno circa 14 mmHg.

In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, è somministrata a una frequenza non superiore a quattro volte, due volte o una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, è somministrata quattro volte, due volte o una volta al giorno.

In alcune forme di realizzazione, la pressione sanguigna sistolica inferiore a 140 mmHg o la pressione sanguigna diastolica inferiore a 90 mmHg è raggiunta entro 16 settimane, entro 14 settimane, entro 12 settimane, entro 10 settimane, o entro 8 settimane di somministrazione della composizione farmaceutica del composto di Formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile.

In alcune forme di realizzazione, il composto di formula I è fornito come forme di dosaggio a rapida dissoluzione. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni hanno una o più di: friabilità, compressione, dissoluzione, uniformità, dissolvibilità, appetibilità, e simili, migliorate. Inoltre, in alcune forme di realizzazione, le formulazioni possono consentire almeno uno o più di: insorgenza rapida, livelli plasmatici maggiori e/o più rapidi, e simili.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I o di un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un eccipiente, in cui il composto di formula I comprende più di circa il 35% p/p della composizione e gli eccipienti comprendono da circa il 5% a circa il 65% p/p della composizione. Ciascun eccipiente può essere selezionato individualmente dal gruppo costituito da cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, polossamero 188, sodio amido glicolato e croscarmellosa sodica. Il composto di formula I può essere fornito in una quantità da circa il 40% a circa il 65% p/p della composizione, o da circa il 50% a circa il 60% p/p della composizione. Un eccipiente può essere cellulosa microcristallina. La cellulosa microcristallina può comprendere da circa il 5% a circa il 65% p/p, da circa il 15% a circa il 50% p/p, da circa il 20% a circa il 40% p/p, da circa il 25% a circa il 35% p/p, o da circa il 28% a circa il 30% p/p della composizione. La cellulosa microcristallina può essere cellulosa microcristallina silicizzata. Un eccipiente è polossamero 188. Il polossamero 188 può comprendere da circa

lo 0,1% a circa il 10% p/p, o da circa l'1% a circa l'8% p/p della composizione. Il polossamero 188 può comprendere circa il 5% p/p della composizione.

La composizione può inoltre comprendere uno o più lubrificanti, in cui l'uno o più lubrificanti possono comprendere fino a circa il 5% p/p della composizione. Ciascuno dell'uno o più lubrificanti può essere
5 selezionato singolarmente dal gruppo costituito da lauril solfato di sodio, stearato di magnesio, stearato di calcio, stearil fumarato di sodio, acido stearico, olio vegetale idrogenato, gliceril beenato e polietilen glicole.

Un lubrificante può essere stearato di magnesio. Lo stearato di magnesio può comprendere da circa lo 0,1% a circa l'1,5% p/p della composizione. Lo stearato di magnesio può comprendere circa lo 0,5% p/p o circa l'1,0% p/p della composizione. Un lubrificante può essere lauril solfato di sodio. Il lauril solfato di sodio può

10 comprendere da circa lo 0,1% a circa il 5% p/p, o da circa lo 0,3% a circa il 2% p/p della composizione. Il lauril solfato di sodio può comprendere circa l'1,0% p/p della composizione. La composizione può inoltre comprendere un glidante. Il glidante può essere biossido di silicio colloidale. Il biossido di silicio colloidale può comprendere da circa lo 0,01% a circa l'1,5% p/p della composizione. Il biossido di silicio colloidale può comprendere circa lo 0,1% p/p della composizione. Il composto di formula I può essere fornito in una quantità
15 di circa 100 mg, o circa 200 mg, o circa 400 mg, o circa 800 mg.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e almeno un eccipiente. L'eccipiente può essere selezionato dal gruppo costituito da cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, sodio amido glicolato, idrossipropil cellulosa, e polossamero 188. Un eccipiente può essere cellulosa
20 microcristallina che può comprendere da circa il 20% a circa il 50% p/p, o da circa il 20% a circa il 40% p/p, o da circa il 28% a circa il 30% p/p della composizione. La composizione può inoltre comprendere un glidante. La composizione può inoltre comprendere uno o più lubrificanti. La composizione può inoltre comprendere uno o più tensioattivi.

Il composto di formula I può essere fornito in una quantità di circa 100 mg, o circa 200 mg, o circa 400 mg,
25 o circa 800 mg.

La composizione può avere un peso totale da circa 50 mg a circa 1500 mg. La composizione può avere un peso totale di circa 50 mg, circa 75 mg, circa 100 mg, circa 150 mg, circa 175 mg, circa 200 mg, circa 250 mg, circa 300 mg, circa 350 mg, circa 400 mg, circa 450 mg, circa 500 mg, circa 550 mg, circa 600 mg, circa 700 mg, circa 750 mg, circa 800 mg, circa 900 mg, circa 1000 mg, circa 1100 mg, circa 1200 mg, circa 1300 mg, circa 1400 mg, o circa 1500 mg.

La composizione può essere nella forma di una pastiglia, una pastiglia rivestita da pellicola, una capsula, un opercolo di gel, una compressa, un pellet o una sfera. La composizione può essere nella forma di una pastiglia rivestita da pellicola.

Una pastiglia può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg il composto di formula I o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, le pastiglie hanno una durezza di almeno circa 4 Kp. La pastiglia può avere un durezza di almeno circa 6 Kp, o almeno circa 8 Kp, o almeno circa 10 Kp, o almeno circa 12 Kp, o almeno circa 14 Kp. La pastiglia può avere una durezza di circa 4 Kp, circa 6 Kp, circa 8 Kp, circa 10 Kp, circa 12 Kp, circa 14 Kp, o circa 16 Kp.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, in cui la composizione ha almeno l'85% di rilascio del composto di formula I, o il sale del composto di formula I, entro 45 minuti usando la Farmacopea statunitense (USP) tipo II Apparato di dissoluzione I a 50 rpm o 60 rpm in 0,1 N HCl. La composizione può avere un tasso di rilascio di almeno l'85 per cento a 30 minuti, o a 20 minuti, o a 15 minuti. La composizione può avere un tasso di rilascio di almeno il 90 per cento a 30 minuti. La composizione può avere un tasso di rilascio di almeno il 95 per cento a 30 minuti.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per trattare la pressione sanguigna cronica o costantemente elevata, comprendente identificare un individuo che necessita di tale trattamento, e somministrare le composizioni farmaceutiche del composto di formula I.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per realizzare una composizione farmaceutica comprendente mescolare insieme da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, e uno o più eccipienti, in cui

uno o più eccipienti comprendono dal 5% al 65% p/p della composizione. Un eccipiente descritto è cellulosa microcristallina. In alcune descrizioni, la cellulosa microcristallina comprende da circa il 20% a circa il 50% p/p, o da circa il 28% a circa il 30% p/p della composizione. In alcune descrizioni, il metodo comprende inoltre aggiungere stearato di magnesio da circa lo 0,5% a circa l'1,0% p/p. In alcune descrizioni, il metodo
5 comprende inoltre aggiungere circa il 5% p/p di polossamero 188. In alcune descrizioni, il metodo comprende inoltre aggiungere circa l'1,0% p/p di lauril solfato di sodio. In alcune descrizioni, il metodo comprende inoltre aggiungere circa lo 0,1% p/p di biossido di silicio colloidale. In alcune descrizioni, il composto di formula I è fornito in una quantità di circa 100 mg, o circa 200 mg, o circa 400 mg, o circa 800 mg.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula
10 I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e la cellulosa microcristallina che comprende circa il 29% p/p della composizione, croscarmellosa sodica che comprende circa il 5% p/p della composizione, idrossipropilcellulosa che comprende circa il 3% p/p della composizione, polossamero 188 che comprende circa il 5% p/p della composizione, biossido di silicone colloidale che comprende circa lo 0,1% p/p della composizione, e stearato di magnesio che comprende circa lo 0,5% p/p della composizione.

15 Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e cellulosa microcristallina che comprende circa il 22% p/p della composizione, lattosio monoidrato che comprende circa l'11% p/p della composizione, lauril solfato di sodio che comprende circa l'1% p/p della composizione, croscarmellosa sodica che comprende circa il 5% p/p della composizione, idrossipropilcellulosa che comprende circa il 3,0% p/p della composizione, biossido
20 di silicone colloidale che comprende circa lo 0,1% p/p della composizione, e stearato di magnesio che comprende circa l'1% p/p della composizione.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e cellulosa microcristallina che comprende circa il 29% p/p della composizione, croscarmellosa sodica che comprende circa il 5% p/p della composizione,
25 idrossipropilcellulosa che comprende circa il 3% p/p della composizione, polossamero 188 che comprende

circa il 5% p/p della composizione, biossido di silicone colloidale che comprende circa lo 0,1% p/p della composizione e stearato di magnesio che comprende circa l'1% p/p della composizione.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e cellulosa microcristallina che comprende circa il 33% p/p della composizione, lauril solfato di sodio che comprende circa l'1% p/p della composizione, croscarmellosa sodica che comprende circa il 5% p/p della composizione, idrossipropilcellulosa che comprende circa il 3% p/p della composizione, biossido di silicone colloidale che comprende circa lo 0,1% p/p della composizione e stearato di magnesio che comprende circa l'1% p/p della composizione.

Una composizione farmaceutica può comprendere da circa 100 mg a circa 800 mg del composto di formula I, o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, e cellulosa microcristallina che comprende circa il 29% p/p della composizione, idrossipropilcellulosa che comprende circa il 3% p/p della composizione, polossamero 188 che comprende circa il 5% p/p della composizione, sodio amido glicolato che comprende circa il 5% p/p della composizione, biossido di silicone colloidale che comprende circa lo 0,1% p/p della composizione e stearato di magnesio che comprende circa l'1% p/p della composizione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELLE FORME DI REALIZZAZIONE PREFERITE

Di seguito sono riportate le definizioni dei termini usati in questa descrizione. La definizione iniziale fornita per un gruppo o un termine nella presente si applica a quel gruppo o termine in tutta la presente descrizione, individualmente o come parte di un altro gruppo, salvo diversamente indicato.

Il composto di formula può formare sali. Il riferimento a un composto di formula I nella presente è inteso includere riferimento a relativi sali, salvo diversamente indicato. Il termine "sale/i", come impiegato nella presente, indica sali acidi e/o basici formati con acidi e basi inorganici/inorganiche e/o organici/organiche. In aggiunta, quando il composto di formula I contiene sia una frazione basica sia una frazione acida, zwitterioni ("ioni misti") possono essere formati e sono inclusi entro il termine "sale/i" come usato nella presente. Sali farmaceuticamente accettabili (vale a dire non tossici, fisiologicamente accettabili) sono preferiti, anche se sono utili anche altri sali, ad esempio, in fasi di isolamento o di purificazione che possono essere impiegati

durante la preparazione. Sali del composto di formula I possono essere formati, ad esempio, facendo reagire il composto di formula I con una quantità di acido o base, come una quantità equivalente, in un mezzo come uno in cui i sali precipitano o in un mezzo acquoso seguito da liofilizzazione.

Il composto di formula I che contiene una frazione basica può formare sali con una varietà di acidi organici e inorganici. Sali di addizione acida esemplificativi includono acetati (come quelli formati con acido acetico o con acido trifluoroacetico, ad esempio, acido trifluoroacetico), adipati, alginati, ascorbati, aspartati, benzoati, benzensolfonati, bisolfati, borati, butirrati, citrati, canforati, canforsolfonati, ciclopentanpropionati, digluconati, dodecilsolfati, etansolfonati, fumarati, glucoeptanoati, glicerofosfati, emisolfati, eptanoati, esanoati, cloridrati (formati con acido cloridrico), bromidrati (formati con bromuro di idrogeno), iodidrati, 2-idrossietansolfonati, lattati, maleati (formati con acido maleico), metansolfonati (formati con acido metansolfonico), 2-naftalensolfonati, nicotinati, nitrati, ossalati, pectinati, persolfati, 3-fenilpropionati, fosfati, picrati, pivalati, propionati, salicilati, succinati, solfati (come quelli formati con acido solforico), solfonati (come quelli menzionati nella presente), tartrati, tiocianati, toluensolfonati come tosilati, undecanoati, e simili.

Il composto di formula I che contiene una frazione acida può formare sali con una varietà di basi organiche e inorganiche. Sali basici esemplificativi includono sali di ammonio, sali di metalli alcalini come sali di sodio, litio e potassio, sali di metalli alcalino-terrosi come sali di calcio e magnesio, sali con basi organiche (ad esempio ammine organiche) come benzatine, dicicloesilammine, idrabammine (formate con N,N-bis(deidroabietil)etilendiammina), N-metil-D-glucammine, N-metil-D-glucammidi, t-butil ammine, e sali con aminoacidi come arginina, lisina e simili. Gruppi basici contenenti azoto possono essere quaternizzati con agenti come alchilalogenuri inferiori (ad esempio, metil-, etil-, propil- e butilcloruri, bromuri e ioduri), dialchilsolfati (ad esempio, dimetil-, dietil-, dibutil- e diamilsolfati), alogenuri a catena lunga (ad esempio, decil-, lauril-, miristil- e stearylcloruri, bromuri e ioduri), aralchilalogenuri (ad esempio, benzil- e feniletilbromuri), e altri.

Profarmaci e solvati del composto di formula I sono altresì contemplati. Il termine "profarmaco" indica un composto che, alla somministrazione ad un soggetto, subisce una conversione chimica mediante processi

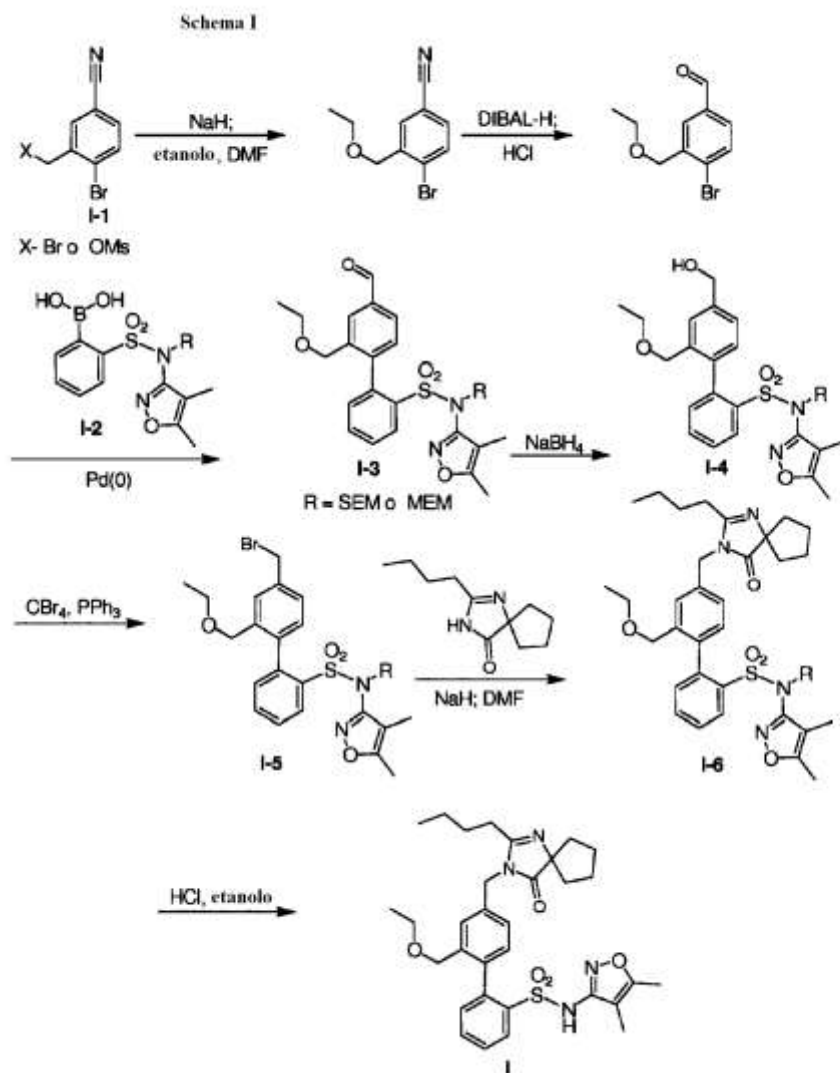
metabolici o chimici per produrre un composto di formula I, o un sale e/o relativo solvato. I solvati del composto di formula I sono preferibilmente idrati. Eventuali tautomeri sono altresì contemplati.

Sono contemplati tutti gli stereoisomeri del composto di formula I, come quelli che possono esistere a causa dei carboni asimmetrici sui sostituenti R, incluse forme enantiomeriche (che possono esistere anche in assenza di carboni asimmetrici, ad esempio gli atropisomeri) e le forme diastereomeriche. I singoli stereoisomeri del composto di formula I possono, ad esempio, essere sostanzialmente privi di altri isomeri, o possono essere miscelati, ad esempio, come racemati o con tutti gli altri, o altri stereoisomeri selezionati. I centri chirale del composto di formula I possono avere la configurazione S o R.

Metodi di preparazione

10 Il composto di formula I può essere preparato con metodi come quelli illustrati nei seguenti Schemi da I a II. Solventi, temperature, pressioni e altre condizioni di reazione possono essere selezionati da un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo.



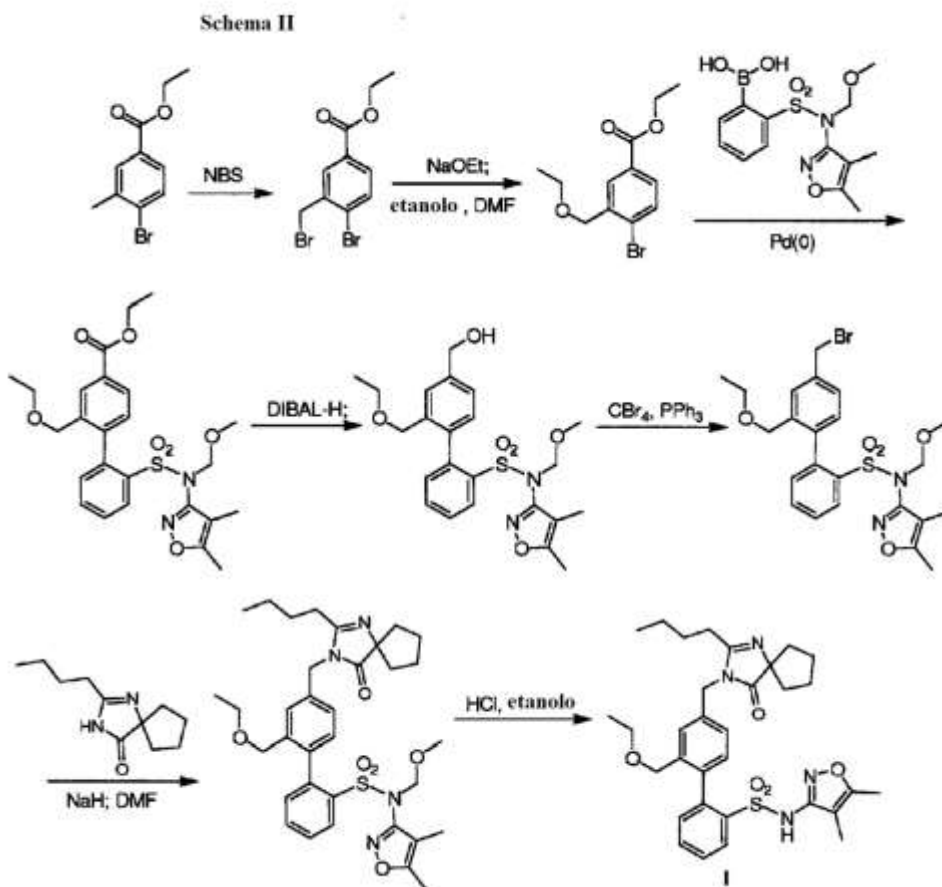


In una descrizione, il composto di formula I può essere sintetizzato dal metodo descritto nello Schema I. 4-bromobenzonitrile sostituito di formula I-1 (X è bromo o mesilato) può essere trattato con etossido di sodio in DMF, ad esempio alcol etilico in DMF può essere trattato con idruro di sodio, per fornire 4-bromo-3-(etossimetil)benzonitrile. 4-Bromo-3-(etossimetil)benzonitrile può essere convertito in 4-bromo-3-(etossimetil)benzaldeide mediante riduzione del nitrile ad aldeide. Ad esempio, 4-bromo-3-(etossimetil)benzonitrile può essere trattato con DIBAL-H seguito da metanolo e acido cloridrico per fornire 4-bromo-3-(etossimetil)benzaldeide. La 4-bromo-3-(etossimetil)benzaldeide può quindi essere accoppiata con un composto di formula I-2 in presenza di un catalizzatore di palladio, ad esempio tetrakis (trifenilfosfina) palladio(0), nelle condizioni appropriate per fornire un composto di formula I-3 (R è SEM o MEM). L'aldeide

del composto di formula I-3 può essere ridotta a un alcol, fornendo così un composto di formula I-4. Ad esempio, il composto di formula I-3 può essere trattato con boridruro di sodio in alcol etilico o alcol metilico per fornire il composto di formula I-4 (R è SEM o MEM). L'alcool benzilico di formula I-4 può in seguito essere convertito in bromuro di benzile, fornendo così un composto di formula I-5 (R è SEM o MEM). Ad esempio,

5 l'alcool benzilico di formula I-4 in DMF in presenza di tetrabromuro di carbonio può essere trattato con trifetil fosfina per fornire bromuro di benzile di formula I-5. Il bromuro di benzile di formula I-5 può essere trattato con 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one cloridrato per fornire il composto di formula I-6 (R è SEM o MEM). Ad esempio, 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one cloridrato può essere trattato con idruro di sodio in DMF seguito da addizione del bromuro di benzile di formula I-5 per fornire il composto di formula I-

10 6. Il composto di formula I-6 può essere deprotetto in condizioni acide, ad esempio il composto di formula I-6 in alcol etilico può essere trattato con 6 N di acido cloridrico, fornendo così il composto di formula I, 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)[1,1'-bifenile]-2-solfonammide.



In un'altra descrizione, il composto di formula I può essere sintetizzato con il metodo descritto nello Schema II. 4-bromo-3-metilbenzoato di etile (110 g, 450 mmol) può essere trattato con NBS per fornire 4-bromo-3-metilbenzoato di etile. 4-bromo-3-metilbenzoato di etile può essere trattato con etossido di sodio in alcol etilico, ad esempio una soluzione di etossido di sodio al 21% in etanolo, per fornire 4-bromo-3-(etossimetil)benzoato di etile. 4-bromo-3-(etossimetil)benzoato di etile può quindi essere accoppiato con acido 2-[[N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-N-(metossimetil)ammino]-solfonil]-fenilboronico in presenza di un catalizzatore di palladio, ad esempio tetrakis (trifenilfosfina) palladio(0), nelle condizioni appropriate per fornire N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide. N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide può essere ridotto a un alcol, fornendo così N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide. Ad esempio, N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide in THF può essere trattato con

una soluzione di DIBAL-H in toluene per fornire N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide. N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide può quindi essere convertito in 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide. Ad esempio, N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide in DMF in presenza di tetrabromuro di carbonio può essere trattato con trifenil fosfina per fornire 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide. 4'-(Bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide può essere trattato con 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one cloridrato per fornire 4'-[(2-butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide. Ad esempio, 2-N-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one cloridrato può essere trattato con idruro di sodio in DMF seguito da addizione di 4'-(bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide per fornire 4'-[(2-butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide. 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide può essere deproteetto in condizioni acide, fornendo così il composto di formula I, 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide. Ad esempio 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide in alcool etilico può essere trattato con 6 N di acido cloridrico per fornire il composto di formula I, 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil-N-](4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide.

Il composto di formula I e relativi sali sono antagonisti sia dei recettori di endotelina (in particolare, ET-1) che di angiotensina II (in particolare, sottotipo AT₁) (“antagonista di recettore di endotelina e di angiotensina doppia”) e sono utili nel trattamento di condizioni associate a livelli di ET aumentati e/o livelli di angiotensina

Il aumentati e di tutti i disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II. Essi sono pertanto utili come agenti antipertensivi. Mediante la somministrazione di una composizione avente il composto di formula I, la pressione sanguigna di un ospite mammifero ipertensivo (ad esempio, umano). Essi sono altresì utili in pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata portale, pressione sanguigna cronica o

5 persistentemente elevata derivata da trattamento con eritropoietina, pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata con renina bassa, e pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata.

Il composto di formula I è altresì utile nel trattamento dei disturbi legati alla funzione cellulare renale, glomerulare e mesangiale, inclusi insufficienza renale acuta (come ischemica, nefrotossica, o glomerulonefrite) e cronica (come diabetica, ipertensivo o immuno-mediata), nefropatia diabetica, lesione

10 glomerulare, danno renale derivato da vecchiaia o legato a dialisi, nefrosclerosi (in particolare nefrosclerosi ipertensiva), nefrotossicità (inclusa nefrotossicità legata a rappresentazione per immagini e agenti di contrasto e a ciclosporina), ischemia renale, reflusso vescico-uretero-renale primario, glomerulosclerosi e simili. Il composto di formula I è altresì utile nel trattamento di disturbi legati a funzione paracrina ed endocrina. Il composto di formula I è altresì utile nel trattamento di nefropatia diabetica, nefropatia indotta da

15 IgA e nefropatia indotta da ipertensione. Il termine "nefropatia diabetica", come usato nella presente, sarà inteso includere sia le fasi incipienti che quelle aperte di nefropatia diabetica, diagnosticata o meno, ma in modo massimamente tipico come diagnosticata da un clinico o da un medico.

Il composto di formula I è altresì utile nel trattamento di endotossiemia o shock endotossico nonché shock emorragico. Il composto di formula I è altresì utile anche per alleviare il dolore associato al cancro, come il

20 dolore associato al cancro alla prostata e il dolore osseo associato al cancro alle ossa. Il composto di formula I è ulteriormente utile nella prevenzione e/o riduzione del danno degli organi bersaglio associato agli effetti proliferativi delle cellule di endotelina.

Il composto di formula I è altresì utile in malattie ipossiche e ischemiche e come agenti anti-ischemici per il trattamento, ad esempio, di ischemia cardiaca, renale e cerebrale e di ri-perfusione (come quella che si

25 verifica dopo un intervento di bypass cardiopolmonare), di vasospasmo coronarico e cerebrale, e simili.

In aggiunta, il composto di formula I è altresì utile come agenti antiaritmici; agenti anti-anginali; agenti anti-fibrillatori; agenti anti-asmatici; agenti anti-aterosclerotici e anti-arteriosclerotici (inclusi agenti arteriosclerotici anti-trapianto); additivi a soluzioni cardioplegiche per bypass cardiopolmonari; coadiuvanti di terapia trombolitica; e agenti anti-diarroici. Il composto di formula I può essere utile nella terapia per infarto

5 miocardico; terapia per malattie vascolari periferiche (ad esempio, il morbo di Raynaud, claudicazione intermittente e il morbo di Takayashu); trattamento di ipertrofia cardiaca (ad esempio, cardiomiopatia ipertrofica); trattamento di ipertensione polmonare primaria (ad esempio, plessogenica, embolica) negli adulti e nei neonati e ipertensione polmonare derivata da insufficienza cardiaca, lesione da razioni e chemioterapica o altro trauma; trattamento di disturbi vascolari di sistema nervoso centrale, come ictus,

10 emicrania ed emorragia subaracnoidea; trattamento di disturbi comportamentali di sistema nervoso centrale; trattamento di malattie gastrointestinali come colite ulcerosa, il morbo di Crohn, danno a mucosa gastrica, ulcera, malattia infiammatoria intestinale e malattia ischemica intestinale; trattamento di malattie di cistifellea o di dotti biliari come colangite; trattamento di pancreatite; regolazione di crescita cellulare; trattamento di ipertrofia prostatica benigna; restenosi seguita da angioplastica o seguita da qualsiasi procedura incluso

15 trapianto e stenting; terapia per insufficienza cardiaca congestizia inclusa inibizione di fibrosi; inibizione di dilatazione di ventricolo sinistro, rimodellamento e disfunzione; e trattamento di epatotossicità e morte improvvisa. Il composto di formula I è utile nel trattamento di anemia falciforme, incluso l'iniziazione e/o l'evoluzione delle crisi di dolore di questa malattia, trattamento delle conseguenze deleterie di tumori che producono ET come pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata derivante da

20 emangiopericitoma, trattamento di malattia e lesione epatica precoce e avanzata comprese complicanze collaterali (ad esempio, epatotossicità, fibrosi e cirrosi); trattamento di malattie spastiche del tratto urinario e/o della vescica; trattamento di sindrome epatorenale; trattamento di malattie immunologiche che comportano vasculite come lupus, sclerosi sistemica, crioglobulinemia mista; e trattamento di fibrosi associata a disfunzioni renali ed epatotossicità. Il composto di formula I è utile nella terapia dei disturbi

25 metabolici e neurologici; cancro; diabete mellito insulino-dipendente e non insulino-dipendente; neuropatia;

retinopatia; epilessia; ictus emorragico e ischemico; rimodellamento osseo; psoriasi; malattie infiammatorie croniche come artrite, artrite reumatoide, osteoartrite, sarcoidosi e dermatite eczematosa (tutti i tipi di dermatite).

Il composto di formula I è inoltre utile nel trattamento dei disturbi che coinvolgono broncocostrizione e disturbi di infiammazione polmonare cronica o acuta come broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) e sindrome da distress respiratorio adulto (ARDS, adult respiratory distress syndrome).

Il composto di formula I è altresì utile nel trattamento di disfunzioni sessuali sia negli uomini (disfunzione erettile, ad esempio, a causa del diabete mellito, lesione del midollo spinale, prostatectomia radicale, eziologia psicogena o qualsiasi altra causa) che nelle donne migliorando il flusso di sangue ai genitali, in particolare, il corpo cavernoso.

Il composto di formula I è altresì utile nel trattamento della demenza, inclusa demenza di Alzheimer, demenza senile e demenza vascolare. In aggiunta, il composto di formula I è ulteriormente utile nella riduzione di morbilità e/o mortalità generali in conseguenza delle suddette utilità. Sono pertanto descritti metodi per il trattamento di tutti i disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II, comprendenti la fase di somministrare a un soggetto che ne necessita il composto di formula I in una quantità efficace. Altri agenti terapeutici come quelli descritti di seguito possono essere impiegati con il composto di formula I nei metodi descritti. Nei metodi, come altro/i agente/i terapeutico/i può/possono essere somministrati prima, contemporaneamente con o dopo la somministrazione del composto di formula I della presente descrizione.

20 Composizioni farmaceutiche

Una composizione farmaceutica può comprendere agenti tensioattivi, veicolanti, diluenti, eccipienti, agenti liscianti, agenti di sospensione, sostanze che formano una pellicola e coadiuvanti di rivestimento fisiologicamente accettabili, o una relativa combinazione, e un composto descritto nella presente. Veicolanti o diluenti accettabili per uso terapeutico sono ben noti nella tecnica farmaceutica, e sono descritti, ad esempio, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990).

Conservanti, stabilizzanti, coloranti, edulcoranti, profumi, agenti aromatizzanti e simili possono essere forniti nella composizione farmaceutica. Ad esempio, benzoato di sodio, acido ascorbico ed esteri di acido p-idrossibenzoico possono essere addizionati come conservanti. In aggiunta, antiossidanti e agenti di sospensione possono essere usati. Alcoli, esteri, alcoli alifatici solfati, e simili possono essere usati come agenti tensioattivi; saccarosio, glucosio, lattosio, amido, cellulosa cristallizzata, mannitolo, silicato anidro leggero, alluminato di magnesio, alluminato di magnesio metasilicato, silicato di alluminio sintetico, carbonato di calcio, carbonato di acido di sodio, idrogeno fosfato di calcio, carbossimetil cellulosa di calcio e simili possono essere usati come eccipienti; stearato di magnesio, talco, olio indurito e simili possono essere usati come agenti liscianti; olio di cocco, olio di oliva, olio di sesamo, olio di arachidi, soia possono essere usati come agenti di sospensione o lubrificanti; ftalato di acetato di cellulosa come derivato di un carboidrato come cellulosa o zucchero, o copolimero metilacetato-metacrilato come derivato di polivinile possono essere usati come agenti di sospensione; e plastificanti come ftalati di estero e simili possono essere usati come agenti di sospensione.

Il termine "composizione farmaceutica" si riferisce a una miscela di un composto descritto nella presente con altri componenti chimici, come diluenti o veicolanti. La composizione farmaceutica facilita la somministrazione del composto a un organismo. Esistono nella tecnica diverse tecniche di somministrazione di un composto, inclusi, in via non limitativa, somministrazione orale, per iniezione, per aerosol, parenterale e topica. Composizioni farmaceutiche possono altresì essere ottenute facendo reagire i composti con acidi inorganici od organici come acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico e simili.

Il termine "veicolante" definisce un composto chimico che facilita l'incorporazione di un composto nelle cellule o nei tessuti. Ad esempio dimetil solfoossido (DMSO) è un veicolante comunemente usato in quanto facilita l'assorbimento di molti composti organici nelle cellule o nei tessuti di un organismo.

Il termine "diluyente" definisce i composti chimici diluiti in acqua che dissolveranno il composto di interesse oltre a stabilizzare la forma biologicamente attiva del composto. I sali disciolti in soluzioni tampone sono usati

come diluenti nella tecnica. Una soluzione tamponata comunemente usata è soluzione salina tamponata con fosfato perché imita le condizioni saline del sangue umano. Poiché i sali tampone possono controllare il pH di una soluzione a basse concentrazioni, un diluente tamponato raramente modifica l'attività biologica di un composto.

5 Il termine "fisiologicamente accettabile" definisce un veicolante o diluente che non reprime l'attività biologica e le proprietà del composto.

Le composizioni farmaceutiche descritte nella presente possono essere somministrate ad un paziente umano di per sé, o in composizioni farmaceutiche in cui sono miscelate con altri principi attivi, come in terapia di combinazione, o veicolanti o eccipiente/i adatti. Tecniche per formulazione e somministrazione del
10 composto di formula I si possono trovare in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, 18^a edizione, 1990.

Un basso dosaggio del composto di formula I può essere fornito in pastiglie, pastiglie rivestite da pellicola, capsule, compresse, pillole, opercoli in gel, pellet, sfere, o forme di dosaggio di confetto. Preferibilmente, le formulazioni descritte nella presente possono fornire qualità di lavorazione di farmaco favorevoli, inclusi, ad
15 esempio, in via non limitativa, velocità rapide di pastigliatrice, forza di compressione ridotta, forze di espulsione ridotte, uniformità di mescola, uniformità di contenuto, dispersione uniforme di colore, tempo di disintegrazione accelerato, rapida dissoluzione, bassa friabilità (preferibile per lavorazione a valle come imballaggio, spedizione, pick-and-pack (raccolta e imballaggio), ecc) e caratteristiche fisiche di forma di dosaggio (ad esempio, peso, durezza, spessore, friabilità) con poche variazioni.

20 La formulazione può produrre una forma di dosaggio a rapida dissoluzione, per cui almeno l'85% della quantità marcata della sostanza farmacologica si dissolve entro 45 minuti, usando l'apparecchio di dissoluzione di tipo II di Farmacopea statunitense (USP, U.S. Pharmacopeia) che usa 0,1 N di HCl a 37 °C con velocità di paletta di 50 rpm. La formulazione può produrre una forma di dosaggio a rapida dissoluzione, per la quale almeno l'85% della quantità marcata della sostanza farmacologica si dissolve entro 45 minuti,
25 usando l'apparecchio di dissoluzione di tipo II di Farmacopea statunitense (USP) che usa 0,1 N di HCl a 37

°C con velocità di paletta di 60 rpm. La formulazione può produrre una forma di dosaggio a rapida dissoluzione, per cui almeno l'85% della quantità marcata della sostanza farmacologica si dissolve entro 30 minuti, usando l'apparecchio di dissoluzione di tipo II di Farmacopea statunitense (USP, U.S. Pharmacopeia) che usa 0,1 N di HCl a 37 °C con velocità di paletta di 50 rpm. La formulazione può produrre una forma di dosaggio a rapida dissoluzione, per cui almeno l'85% della quantità marcata della sostanza farmacologica si dissolve entro 30 minuti, usando l'apparecchio di dissoluzione di tipo II di Farmacopea statunitense (USP, U.S. Pharmacopeia) che usa 0,1 N di HCl a 37 °C con velocità di paletta di 50 rpm. La formulazione può produrre una forma di dosaggio a rapida dissoluzione, per cui almeno l'85% della quantità marcata della sostanza farmacologica si dissolve entro 20 minuti, usando l'apparecchio di dissoluzione di tipo II di Farmacopea statunitense (USP) che usa 0,1 N di HCl a 37 °C con velocità di paletta di 50 rpm. La formulazione può produrre una forma di dosaggio a rapida dissoluzione, per cui almeno l'85% della quantità marcata della sostanza farmacologica si dissolve entro 20 minuti, usando l'apparecchio di dissoluzione di tipo II di Farmacopea statunitense (USP, U.S. Pharmacopeia) che usa 0,1 N di HCl a 37 °C con velocità di paletta di 50 rpm.

Le formulazioni possono richiedere forze di compressione di pastiglia minime per ottenere una durezza da circa 2 kp a circa 25 kp. La formulazione può richiedere forze di compressione per ottenere una durezza di, ad esempio, almeno circa 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, o 22 kp. Tali forze di compressione minime possono consentire alle pastiglie di rimanere relativamente porose e di disintegrarsi rapidamente con minima usura su strumenti di compressione e pastigliatrice.

Le formulazioni possono produrre pastiglie, incluse pastiglie rivestite da pellicola, aventi un valore di friabilità dell'1% o inferiore. Quindi, il valore di friabilità può essere di circa lo 0,9%, lo 0,8%, lo 0,75%, lo 0,6%, lo 0,5%, lo 0,4%, lo 0,3%, lo 0,25%, lo 0,2%, lo 0,15%, lo 0,1%, lo 0,08%, lo 0,06%, lo 0,04%, lo 0,02% o inferiore.

Il composto di formula I può essere formulato facilmente, ad esempio, combinando la sostanza farmacologica con qualsiasi eccipiente/i farmaceutico/i adatto/i, ad esempio, in via non limitativa, leganti, diluenti,

disintegranti, lubrificanti, riempitivi, veicolanti, rivestimenti, glidanti, aromi, additivi di colore, e simili, come indicato di seguito. Tali composizioni possono essere preparate per lo stoccaggio e per la successiva lavorazione.

Eccipienti

5 Eccipienti accettabili per uso terapeutico sono ben noti nella tecnica farmaceutica e sono descritti, ad esempio, in Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a edizione (Raymond C Rowe, Paul J Sheskey e Siân C Owen, ed. 2005), e Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005). Con il termine materiale "veicolante" o "eccipiente" nella presente si può intendere qualsiasi sostanza, non di per sé un agente terapeutico, usata come veicolante e/o diluente e/o adiuvante, o veicolo
10 per la distribuzione di un agente terapeutico a un soggetto o addizionata a una composizione farmaceutica per migliorarne le proprietà di manipolazione o stoccaggio o per consentire o facilitare la formazione di un'unità di dose della composizione in un articolo separato, come una capsula, una pastiglia, una pastiglia rivestita da pellicola, una compressa, un opercolo di gel, una pillola, un pellet, una sfera e simili adatti alla somministrazione orale. Gli eccipienti possono includere, a titolo esemplificativo e non limitativo, diluenti,
15 disintegranti, agenti di legame, agenti umettanti, polimeri, lubrificanti, glidanti, rivestimenti, edulcoranti, agenti di solubilizzazione addizionati per mascherare o contrastare un gusto o un odore sgradevole, aromi, coloranti, profumi e sostanze addizionati per migliorare l'aspetto della composizione.

Eccipienti accettabili includono, ad esempio, in via non limitativa, cellulosa microcristallina, lattosio, saccarosio, amido in polvere, amido di mais o relativi derivati, esteri di cellulosa di acidi alcanoici, alchil esteri
20 di cellulosa, talco, acido stearico, stearato di magnesio, ossido di magnesio, sali di sodio e di calcio di acidi fosforico e solforico, gelatina, gomma d'acacia, alginato di sodio, polivinil-pirrolidone, e/o polivinil alcol, soluzione salina, destrosio, mannitolo, lattosio monoidrato, lecitina, albumina, glutammato di sodio, cloridrato di cisteina, croscarmellosa sodica, glicolato di amido di sodio, idrossipropil cellulosa, polossamero (ad
25 esempio, polossameri 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 407 e polossamero 105 benzoato,

polossamero 182 dibenzoato 407 e simili), lauril solfato di sodio, biossido di silicio colloidale e simili. Esempi di eccipienti adatti per pastiglie e capsule includono, in via non limitativa, cellulosa microcristallina, cellulosa microcristallina silicizzata, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, amido di sodio, idrossipropil cellulosa, polossamero 188, lauril solfato di sodio, biossido di silicio colloidale, stearato di magnesio. Esempi di

5 eccipienti adatti per capsule di gelatina molle includono oli vegetali, cere, grassi, polioli semisolidi e liquidi. Eccipienti adatti per la preparazione di soluzioni e sciroppi includono, senza limitazioni, acqua, polioli, saccarosio, zucchero invertito e glucosio. Il composto può altresì essere realizzato in forma microincapsulata. Se si desidera, possono essere usate preparazioni di potenziamento di assorbimento (ad esempio, liposomi). Le composizioni e le formulazioni possono includere qualsiasi altro agente che garantisca trasferimento,

10 distribuzione, tolleranza e simili, migliorati. Queste composizioni e formulazioni possono includere, ad esempio, polveri, paste, gelatine, cere, oli, lipidi, vescicole contenenti lipidi (cationici o anionici) (come LipofectinTM), coniugati di DNA, paste assorbenti anidre, emulsioni olio in acqua e acqua in olio, emulsioni di carbowax (polietilen glicoli di vari pesi molecolari), gel semisolidi e miscele semisolide contenenti carbowax.

15 Ciascuna delle miscele di cui sopra può essere appropriata nei trattamenti e nelle terapie in conformità con la presente descrizione, a condizione che il principio attivo nella formulazione non sia inattivato dalla formulazione e che la formulazione sia fisiologicamente compatibile e tollerabile con la via di somministrazione. Si veda altresì Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol. Pharmacol. 32(2):210-8 (2000), Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral

20 drug delivery-some emerging concepts." J. Pharm. Sci. 89(8):967-78 (2000), e le citazioni nella presente per informazioni aggiuntive relative a formulazioni, eccipienti e veicolanti ben noti ai chimici farmaceutici. Uno o più, o qualsiasi combinazione degli eccipienti elencati, possono essere specificamente inclusi o esclusi dalle formulazioni e/o dai metodi descritti nella presente.

Come sarà apprezzato dai tecnici del ramo, le quantità di eccipienti saranno determinate dal dosaggio di

25 farmaco e dalla dimensione di forma di dosaggio. La dimensione di forma di dosaggio può essere di circa

175 mg. La dimensione di forma di dosaggio può essere di circa 350 mg. La dimensione di forma di dosaggio può essere di circa 700 mg. Questo peso di forma di dosaggio è arbitrario e un tecnico del ramo si renderà conto che vi è un intervallo di pesi. L'intervallo di forme di dosaggio preferito va da circa 50 mg a circa 1500 mg, più tipicamente da circa 100 mg a circa 1000 mg, più tipicamente da circa 175 mg a circa 700 mg, con
5 il peso di forma tipica preferito di circa 175 mg, circa 350 mg, o circa 700 mg.

Lubrificanti

I lubrificanti possono essere impiegati nella produzione di determinate forme di dosaggio. Ad esempio, quando si producono pastiglie viene spesso usato un lubrificante. Un lubrificante può essere addizionato poco prima della fase di pastigliatura, e può essere miscelato con la formulazione per un periodo di tempo
10 minimo per ottenere una buona dispersione. Possono essere usati uno o più lubrificanti. Esempi di lubrificanti adatti includono, in via non limitativa, stearato di magnesio, stearato di calcio, stearato di zinco, acido stearico, talco, gliceril beenato, polietilen glicole, polimeri di ossido di polietilene (ad esempio, disponibili con i marchi registrati di Carbowax® per polietilen glicole e Polyox® per ossido di polietilene da Dow Chemical Company, Midland, Mich.), lauril solfato di sodio, lauril solfato di magnesio, oleato di sodio, stearil fumarato
15 di sodio, DL-leucina, silice colloidale e altri come noto nella tecnica. Lubrificanti tipici sono stearato di magnesio, stearato di calcio, stearato di zinco e miscele di stearato di magnesio con lauril solfato di sodio. I lubrificanti possono comprendere da circa lo 0,25% a circa il 50% del peso di pastiglia, tipicamente da circa l'1% a circa il 40%, più tipicamente da circa il 5% a circa il 30%, in modo massimamente tipico dal 20% al 30%. Lo stearato di magnesio può essere addizionato come lubrificante, ad esempio, per migliorare il flusso
20 di polvere, impedire che la miscela aderisca alle attrezzature per pastigliatura e alle superfici di punzone e fornire lubrificazione per consentire alle pastiglie di essere espulse in modo pulito dagli stampi di pastiglie. Lo stearato di magnesio può essere tipicamente addizionato alle formulazioni farmaceutiche a concentrazioni comprese nell'intervallo da circa lo 0,1% a circa il 5,0% p/p, o da circa lo 0,25% a circa il 4% p/p, o da circa lo 0,5% a circa il 3% p/p, o da circa lo 0,75% a circa il 2% p/p, o da circa lo 0,8% a circa l'1,5% p/p, o da
25 circa lo 0,85% a circa l'1,25% p/p, o da circa lo 0,9% a circa l'1,20% p/p, o da circa lo 0,85% a circa l'1,15%

p/p, o da circa lo 0,90% a circa l'1,1% p/p, o da circa lo 0,95% a circa l'1,05% p/p, o da circa lo 0,95% a circa l'1% p/p. Gli intervalli di cui sopra sono esempi di intervalli tipici. Un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo può riconoscere lubrificanti aggiuntivi e/o quantità che possono essere usati nelle formulazioni descritte nella presente. Come un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo può riconoscere, quando incorporato nelle formulazioni descritte nella presente, le quantità del/i riempitivo/i principale/i e/o di altri eccipienti possono essere ridotte di conseguenza per adattarsi alla quantità di lubrificante/i addizionato/i al fine di mantenere invariato il peso unitario complessivo della pastiglia.

Additivi di colore

Possono essere altresì inclusi additivi di colore. I coloranti possono essere usati in quantità sufficiente a distinguere concentrazioni di forme di dosaggio. Preferibilmente, alle formulazioni commerciali vengono addizionati additivi di colore approvati per l'uso nei farmaci (21 CFR 74) per differenziare le concentrazioni di pastiglie. È possibile usare altri coloranti e combinazioni farmaceuticamente accettabili.

Leganti

I leganti possono essere usati, ad esempio, per conferire qualità coesive a una formulazione e quindi garantire che la forma di dosaggio risultante rimanga intatta dopo la compattazione. Materiali di legante adatti includono, in via non limitativa, cellulosa microcristallina, gelatina, zuccheri (inclusi, ad esempio, saccarosio, glucosio, destrosio e maltodestrina), polietilen glicole, cere, gomme naturali e sintetiche, polivinilpirrolidone, amido pregelatinizzato, povidone, polimeri cellulosici (incluso, ad esempio, idrossipropil cellulosa (HPC), idrossipropil metilcellulosa (HPMC), metil cellulosa, idrossietil cellulosa e simili), idrossipropil cellulosa (HPC) e simili. Di conseguenza, in alcune forme di realizzazione, le formulazioni descritte nella presente possono includere almeno un legante per potenziare la compressibilità del/degli eccipiente/i principale/i. Ad esempio, la formulazione può includere almeno uno dei seguenti leganti nei seguenti intervalli preferiti: da circa il 2% a circa il 6% p/p di idrossipropil cellulosa (Klucel), da circa il 2% a circa il 5% p/p di polivinilpirrolidone (PVP), da circa l'1% a circa il 5% p/p di metilcellulosa, da circa il 2% a circa il 5% di idrossipropil metilcellulosa, da circa l'1% a circa il 5% p/p di etilcellulosa, da circa l'1% a circa il 5% p/p di carbossi metilcellulosa di sodio,

e simili. Gli intervalli di cui sopra sono intervalli esemplificativi preferiti. Un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo può riconoscere leganti aggiuntivi e/o quantità che possono essere usati nelle formulazioni descritte nella presente. Come un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo può riconoscere, quando incorporato nelle formulazioni descritte nella presente, le quantità del/i riempitivo/i principale/i e/o di altri eccipienti possono essere ridotte di conseguenza per adattarsi alla quantità di legante addizionato, al fine di mantenere invariato il peso unitario complessivo della pastiglia. Il/i legante/i può/possono essere spruzzato/i da soluzione, ad esempio granulazione a umido, per aumentare l'attività di legame.

Disintegranti

I disintegranti possono essere usati, ad esempio, per facilitare la disintegrazione di pastiglie dopo la somministrazione, e sono generalmente amidi, argille, cellulose, algine, gomme o polimeri reticolati. I disintegranti adatti includono, in via non limitativa, polivinilpirrolidone reticolato (PVP-XL), sodio amido glicolato, acido alginico, acido metacrilico DYB, cellulosa microcristallina, crospovidone, polacrilina potassio, sodio amido glicolato, amido, amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica e simili. Se desiderato, la formulazione farmaceutica può contenere altresì piccole quantità di sostanze ausiliarie non tossiche come agenti umettanti o emulsionanti, agenti tamponanti di pH e simili, ad esempio, acetato di sodio, sorbitan monolaurato, trietanolamina, acetato di sodio, oleato di trietanolamina, lauril solfato di sodio, diottil solfosuccinato di sodio, esteri di acidi grassi di poliossietilene sorbitano ecc. e simili.

Gli intervalli di cui sopra sono esempi di intervalli preferiti. Un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo può riconoscere disintegranti aggiuntivi e/o quantità di disintegranti che possono essere usati nelle formulazioni descritte nella presente. Come un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo può riconoscere, quando incorporate nelle formulazioni descritte nella presente, le quantità del/i riempitivo/i principale/i e/o di altri eccipienti possono essere ridotte di conseguenza per adattarsi alla quantità di disintegranti addizionati al fine di mantenere invariato il peso unitario complessivo della pastiglia.

Rivestimenti

Le formulazioni possono includere un rivestimento, ad esempio un rivestimento di pellicola. Quando si tratta

di rivestimenti di pellicola, le preparazioni di rivestimento possono includere, ad esempio, un polimero che forma una pellicola, un plastificante o simili. Inoltre, i rivestimenti possono includere pigmenti e/o opacizzanti. Gli esempi non limitativi di polimeri di formazione di pellicola includono idrossipropil metilcellulosa, idrossipropil cellulosa, metilcellulosa, polivinil pirrolidina, e amidi. Esempi non limitativi di plastificanti
5 includono polietilen glicole, tributil citrato, dibutil sebacato, olio di ricino e monogliceride acetilato. Inoltre, esempi non limitativi di pigmenti e opacizzanti includono ossidi di ferro di vari colori, coloranti di lacca di molti colori, biossido di titanio e simili.

Diluenti

I diluenti possono essere usati, e sono generalmente selezionati da uno o più dei composti saccarosio,
10 fruttosio, glucosio, galattosio, lattosio, maltosio, zucchero invertito, carbonato di calcio, lattosio, amido, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, idrogeno fosfato di calcio, idrogeno fosfato di calcio anidro, un poliolo farmaceuticamente accettabile come xilitolo, sorbitolo, maltitolo, mannitolo, isomalto e glicerolo, polidestrosio, amido o simili, o qualsiasi relativa miscela.

Tensioattivi

15 Possono essere usati tensioattivi. L'uso di tensioattivi come agenti umettanti in forme farmacologiche orali è descritto nella letteratura, ad esempio in H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Pharmazeutische Technologie, 2^a edizione, Thieme 1989, pagina 260. È noto da altri articoli, come quelli pubblicati in Advanced Drug Delivery Reviews (1997), 23, pagine 163-183, che è altresì possibile usare tensioattivi, tra l'altro, per migliorare la permeazione e la biodisponibilità dei composti attivi farmaceutici. Esempi di tensioattivi includono, in via non
20 limitativa, tensioattivi anionici, tensioattivi non ionici, tensioattivi zwitterionici e una relativa miscela. Preferibilmente, i tensioattivi sono selezionati dal gruppo costituito da estere di acidi grassi di poli(ossietilene) sorbitano, stearato di poli(ossietilene), alchil etere di poli(ossietilene), gliceride poliglicolato, olio di ricino di poli(ossietilene), estere di acidi grassi di sorbitano, polossamero, sale di acidi grassi, sale biliare, alchil solfato, lecitina, micella mista di sale biliare e lecitina, vitamina E di estere di glucosio TPGS (D- α -tocoferil
25 polietilen glicole 1000 succinato), lauril solfato di sodio, e simili, e una relativa miscela.

Glidanti

Possono essere usati glidanti. Esempi di glidanti che possono essere usati includono, in via non limitativa, biossido di silicio colloidale, trisilicato di magnesio, cellulosa in polvere, amido, talco e fosfato di calcio, o simili, e relative miscele.

5 Gli eccipienti di cui sopra possono essere presenti in quantità fino a circa il 95% del peso totale della composizione, o fino a circa l'85% del peso totale della composizione, o fino a circa il 75% del peso totale della composizione, o fino a circa il 65% del peso totale della composizione, o fino a circa il 55% del peso totale della composizione, o fino a circa il 45% del peso totale della composizione, o fino a circa il 43% del peso totale della composizione, o fino a circa il 40% del peso totale della composizione, o fino a circa il 35%
10 del peso totale della composizione, o fino a circa il 30% del peso totale della composizione, o fino a circa il 25% del peso totale della composizione, o fino a circa il 20% del peso totale della composizione, o fino a circa il 15% del peso totale della composizione, o fino a circa il 10% del peso totale della composizione, o inferiore.

Vie di somministrazione adatte possono, ad esempio, includere somministrazione orale, rettale,
15 transmucosale, topica o intestinale; distribuzione parenterale, incluse iniezioni intramuscolari, sottocutanee, endovenose, intramidollari, nonché iniezioni intratecali, intraventricolari dirette, intraperitoneali, intranasali o intraoculari. Il composto di formula I può altresì essere somministrato in forme di dosaggio a rilascio prolungato o controllato, incluse iniezioni di deposito, pompe osmotiche, pillole, cerotti (compreso elettrotrasporto) transdermici, e simili, per somministrazione pulsata prolungata e/o temporizzata, ad un
20 tasso predeterminato.

Le composizioni farmaceutiche possono essere prodotte in un modo di per sé noto, ad esempio, per mezzo di processi convenzionali di miscelazione, dissoluzione, granulazione, creazione di confetti, levigatura, emulsione, incapsulamento, intrappolamento o pastigliatura.

Le composizioni farmaceutiche per uso possono quindi essere formulate in modo convenzionale usando uno
25 o più vettori fisiologicamente accettabili che comprendono eccipienti e ausiliari che facilitano la lavorazione

dei composti attivi in preparazioni che possono essere usate farmaceuticamente. La corretta formulazione dipende dalla via di somministrazione scelta. Tutte le tecniche, i veicolanti e gli eccipienti noti possono essere usati come adatti e compresi nella tecnica; ad esempio, in Remington's Pharmaceutical Sciences, di cui sopra.

5 Gli iniettabili possono essere preparati in forme convenzionali, sia come soluzioni liquide che come sospensioni, forme solide adatte alla soluzione o alla sospensione in liquido prima dell'iniezione, o come emulsioni. Eccipienti adatti sono, ad esempio, acqua, soluzione salina, destrosio, mannitolo, lattosio, lecitina, albumina, glutammato di sodio, cloridrato di cisteina, e simili. Inoltre, se desiderato, le composizioni farmaceutiche iniettabili possono contenere quantità minori di sostanze ausiliarie non tossiche, come agenti
10 umettanti, agenti tamponanti di pH, e simili. Tamponi fisiologicamente compatibili includono, in via non limitativa a, soluzione di Hanks, soluzione di Ringer o tampone di soluzione salina fisiologica. Se si desidera, possono essere usate preparazioni di potenziamento di assorbimento (ad esempio, liposomi).

Per la somministrazione transmucosale, nella formulazione possono essere usati penetranti appropriati alla barriera da permeare.

15 Le formulazioni farmaceutiche per la somministrazione parenterale, ad esempio iniezione in bolo o infusione continua, includono soluzioni acquose dei composti attivi in forma idrosolubile. In aggiunta, le sospensioni dei composti attivi possono essere preparate come sospensioni per iniezione oleose adeguate. Solventi o veicoli lipofili adatti includono oli grassi come olio di sesamo, o altri oli organici come olio di semi di soia, di pompelmo o di mandorla o esteri di acidi grassi sintetici, come etil oleato o trigliceridi, o liposomi. Le
20 sospensioni per l'iniezione acquosa possono contenere sostanze che aumentano la viscosità della sospensione, quali sodio carbossimetil cellulosa, sorbitolo, o destrano. Facoltativamente, la sospensione può altresì contenere stabilizzanti o agenti idonei che aumentano la solubilità dei composti per consentire la preparazione di soluzioni estremamente concentrate. Le formulazioni per l'iniezione possono essere presentate in forma di dosaggio unitario, ad esempio in fiale o in contenitori multi-dose, con un conservante
25 addizionato. Le composizioni possono assumere forme quali sospensioni, soluzioni o emulsioni in veicoli

oleosi o acquosi e possono contenere agenti di formulazione quali agenti di sospensione, stabilizzanti e/o disperdenti. In alternativa, il principio attivo può essere in forma di polvere per la costituzione con un veicolo adatto, ad esempio acqua priva di pirogeni sterile, prima dell'uso.

Per la somministrazione orale, il composto di formula I può essere formulato prontamente combinando il
5 composto attivo con veicolanti farmaceuticamente accettabili noti nella tecnica. Tali veicolanti permettono di formulare il composto di formula I come pastiglie, pastiglie rivestite da pellicola, pillole, confetti, capsule, liquidi, gel, opercoli di gel, pellet, sfere, sciroppi, fanghi, sospensioni e simili, per l'ingestione orale da parte di un paziente da trattare. Preparazioni farmaceutiche per uso orale possono essere ottenute combinando il
10 composto attivo con un eccipiente solido, macinando facoltativamente una miscela risultante, e lavorando la miscela di granuli, dopo aver addizionato ausiliari adatti, se desiderato, per ottenere pastiglie o nuclei di confetti. Eccipienti adatti sono, in particolare, riempitivi come zuccheri, inclusi lattosio, saccarosio, mannitolo o sorbitolo; preparazioni di cellulosa come, ad esempio, amido di mais, amido di frumento, amido di riso, amido di patate, gelatina, gomma adragante, metil cellulosa, idrossipropilmetil-cellulosa, carbossimetilcellulosa di sodio e/o polivinilpirrolidone (PVP). Se desiderato, possono essere addizionati
15 agenti disgreganti, come polivinilpirrolidone reticolato, agar, o acido alginico o un loro sale come alginato di sodio. Nuclei di confetti sono dotati di rivestimenti adatti. A questo scopo, possono essere usate soluzioni concentrate di zucchero, che possono facoltativamente contenere gomma arabica, talco, polivinil pirrolidone, gel carbopol, polietilen glicole e/o biossido di titanio, soluzioni di smalto e solventi organici o miscele di solventi adatti. Alle pastiglie o ai rivestimenti di confetto possono essere addizionati sostanze coloranti o
20 pigmenti per l'identificazione o per caratterizzare diverse combinazioni di dosi di composti attivi. A questo scopo, possono essere usate soluzioni concentrate di zucchero, che possono facoltativamente contenere gomma arabica, talco, polivinil pirrolidone, gel carbopol, polietilen glicole e/o biossido di titanio, soluzioni di smalto e solventi organici o miscele di solventi adatti. Alle pastiglie o ai rivestimenti di confetto possono essere addizionati sostanze coloranti o pigmenti per l'identificazione o per caratterizzare diverse
25 combinazioni di dosi di composti attivi. In aggiunta, possono essere addizionati stabilizzatori. Tutte le

formulazioni per la somministrazione orale devono essere in dosaggi adatti a tale somministrazione.

Vengono descritte formulazioni del composto di formula I con un profilo di dissoluzione a rilascio immediato accettabile e un metodo di produzione resistente e scalabile.

Le preparazioni farmaceutiche che possono essere usate per via orale comprendono capsule dure realizzate
5 in gelatina, nonché capsule sigillate, molli realizzate in gelatina e un plastificante, come glicerolo o sorbitolo.

Le capsule dure possono contenere i principi attivi in miscela con riempitivi come lattosio, leganti come gli amidi, e/o lubrificanti come stearato di talco o di magnesio e, facoltativamente, stabilizzatori. In capsule molli, i composti attivi possono essere disciolti o sospesi in liquidi adatti, come oli grassi, paraffina liquida o polietilen glicoli liquidi. In aggiunta, possono essere addizionati stabilizzatori. Tutte le formulazioni per la
10 somministrazione orale devono essere in dosaggi adatti a tale somministrazione.

Per la somministrazione boccale, le composizioni possono assumere la forma di pastiglie o pasticche formulate in modo convenzionale.

Per la somministrazione mediante inalazione, il composto di formula I è opportunamente distribuito in forma di una presentazione di spray per aerosol da confezioni pressurizzate o un nebulizzatore, con l'uso di un
15 propellente adatto, ad esempio, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, biossido di carbonio o altro gas adatto. Nel caso di un aerosol pressurizzato l'unità di dosaggio può essere determinata fornendo una valvola per erogare una quantità controllata. Capsule e cartucce ad esempio di gelatina per uso in un inalatore o insufflatore possono essere formulate in modo da contenere una miscela in polvere del composto e una base in polvere idonea quale lattosio o amido.

20 Sono altresì descritte nella presente varie composizioni farmaceutiche note nella tecnica farmaceutica per usi che includono distribuzione intraoculare, intranasale e intraauricolare. Penetranti adatti per questi usi sono generalmente noti nella tecnica. Le composizioni farmaceutiche per distribuzione intraoculare includono soluzioni oftalmiche acquose dei composti attivi in forma idrosolubile, come gocce oculari, o in gomma di gellano (Shedden et al., Clin. Ther., 23(3):440-50 (2001)) o idrogel (Mayer et al., Ophthalmologica,
25 210(2):101-3 (1996)); unguenti oftalmici; sospensioni oftalmiche, come microparticolati, piccole particelle

polimeriche contenenti farmaco che sono sospese in un mezzo veicolante liquido (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1):29-45 (1994)), formulazioni liposolubili (Aim et al., Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58 (1989)), e microsfele (Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1):101-6 (1999)); e inserti oculari. Tali formulazioni farmaceutiche adatte sono più spesso e preferibilmente formulate in modo da essere sterili, isotoniche e tamponate per stabilità e comfort. Le composizioni farmaceutiche per la distribuzione intranasale possono anche includere gocce e spray spesso preparati per simulare sotto molti aspetti le secrezioni nasali per garantire il mantenimento della normale azione ciliare. Come descritto in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), e noto al tecnico del ramo, formulazioni adatte sono il più delle volte e preferibilmente isotoniche, leggermente tamponate per mantenere un pH da 5,5 a 6,5, e il più delle volte e preferibilmente includono conservanti antimicrobici e stabilizzanti farmacologici appropriati. Le formulazioni farmaceutiche per la distribuzione intraauricolare includono sospensioni e unguenti per l'applicazione topica nell'orecchio. Solventi comuni per tali formulazioni auricolari includono glicerina e acqua.

Il composto di formula I può altresì essere formulato in composizioni rettali come supposte o clisteri da ritenzione, ad esempio, contenenti basi di supposte convenzionali come burro di cacao o altri gliceridi.

In aggiunta alle formulazioni descritte in precedenza, il composto di formula I può altresì essere formulato come una preparazione di deposito. Tali formulazioni ad effetto prolungato possono essere somministrate mediante impianto (ad esempio per via sottocutanea o intramuscolare) oppure mediante iniezione intramuscolare. Pertanto, ad esempio, il composto di formula I può essere formulato con materiali polimerici o idrofobi adatti (ad esempio come emulsione in un olio accettabile) o resine a scambio ionico, o come derivati scarsamente solubili, ad esempio come sale scarsamente solubile.

Per i composti idrofobi, un veicolante farmaceutico adatto può essere un sistema co-solvente comprendente alcool benzilico, un tensioattivo non polare, un polimero organico miscibile in acqua, e una fase acquosa. Un sistema di co-solventi comune usato è il sistema di co-solventi VPD, che è una soluzione di alcool benzilico al 3% p/v, di tensioattivo non polare Polysorbate 80™ all'8% p/v, e di polietilen glicole 300 al 65% p/v, portata

a volume in etanolo assoluto. Naturalmente, le proporzioni di un sistema di co-solventi possono variare considerevolmente senza distruggere le sue caratteristiche di solubilità e di tossicità. Inoltre, l'identità dei componenti di co-solventi può essere variata: ad esempio, al posto del POLISORBATO 80™ possono essere usati altri tensioattivi non polari a bassa tossicità; la dimensione di frazione di polietilen glicole può essere variata; altri polimeri biocompatibili possono sostituire il polietilen glicole, ad esempio il polivinil pirrolidone; e altri zuccheri o polisaccaridi possono sostituire il destrosio.

In alternativa, possono essere impiegati altri sistemi di distribuzione di composti farmaceutici idrofobi. Liposomi ed emulsioni sono esempi ben noti di veicoli di distribuzione o veicolanti di farmaci idrofobi. Possono essere impiegati anche alcuni solventi organici come il dimetilsolfossido, anche se di solito a costo di una maggiore tossicità. In aggiunta, i composti possono essere forniti usando un sistema a rilascio prolungato, come matrici semipermeabili di polimeri idrofobi solidi contenenti l'agente terapeutico. Diversi materiali a rilascio prolungato sono stati creati e sono noti ai tecnici del ramo. Le capsule a rilascio prolungato possono, a seconda della loro natura chimica, rilasciare i composti per alcune settimane fino a oltre 100 giorni. A seconda della natura chimica e della stabilità biologica del reagente terapeutico, possono essere impiegate strategie aggiuntive per la stabilizzazione di proteine.

Gli agenti destinati ad essere somministrati per via intracellulare possono essere somministrati usando tecniche note ai tecnici di ordinaria esperienza nel ramo. Ad esempio, tali agenti possono essere incapsulati in liposomi. Tutte le molecole presenti in una soluzione acquosa al momento della formazione del liposoma sono incorporate nell'interno acquoso. I contenuti liposomici sono sia protetti dal microambiente esterno che, poiché i liposomi si fondono con le membrane cellulari, sono efficacemente veicolati nel citoplasma cellulare. Il liposoma può essere rivestito con un anticorpo tessuto-specifico. I liposomi saranno mirati e ripresi in modo selettivo dall'organo desiderato. In alternativa, piccole molecole organiche idrofobe possono essere somministrate direttamente per via intracellulare.

Ulteriori agenti terapeutici o diagnostici possono essere incorporati nelle composizioni farmaceutiche. In alternativa o in aggiunta, le composizioni farmaceutiche possono essere combinate con altre composizioni

che contengono altri agenti terapeutici o diagnostici.

Metodi di somministrazione

Il composto di formula I o composizioni farmaceutiche possono essere somministrati al paziente mediante qualsiasi mezzo idoneo. Esempi non limitativi di metodi di somministrazione includono, tra gli altri, (a) somministrazione attraverso percorsi orali, che include somministrazione in capsula, pastiglia, granulo, spray, sciroppo o altre forme simili; (b) somministrazione attraverso percorsi non orali come rettale, vaginale, intrauretrale, intraoculare, intranasale, o intraauricolare, che include la somministrazione come sospensione acquosa, una preparazione oleosa o simili o come gocciolamento, spray, supposta, balsamo, unguento o simili; (c) somministrazione per iniezione, per via sottocutanea, intraperitoneale, endovenosa, intramuscolare, intradermica, intraorbitaria, intracapsulare, intraspinale, intrasternale o simile, inclusa distribuzione per pompa per infusione; d) somministrazione a livello locale, ad esempio mediante iniezione direttamente nell'area renale o cardiaca, ad esempio, mediante impianto di deposito; nonché (e) somministrazione topica; come ritenuto appropriato dai tecnici del ramo per portare il composto della formula I a contatto con tessuti viventi.

Le composizioni farmaceutiche adatte per somministrazione includono composizioni in cui il composto di formula I è contenuto in una quantità efficace per ottenere lo scopo previsto. La quantità terapeuticamente efficace del composto di formula I descritta nella presente, necessaria come dose, dipenderà dalla via di somministrazione, dal tipo di animale, incluso umano, che è trattato e dalle caratteristiche fisiche dell'animale specifico in esame. La dose può essere personalizzata per ottenere un effetto desiderato, ma dipenderà da fattori come peso, dieta, farmaci concomitanti e altri fattori che gli esperti nella tecnica medica riconosceranno. Più specificamente, per quantità terapeuticamente efficace si intende una quantità di composto efficace per prevenire, alleviare o migliorare i sintomi della malattia o prolungare la sopravvivenza del soggetto che è trattato. La determinazione di una quantità terapeuticamente efficace rientra ampiamente nelle capacità dei tecnici del ramo.

Come sarà facilmente evidente a un tecnico del ramo, il dosaggio utile *in vivo* da somministrare e la

particolare modalità di somministrazione varierà a seconda dell'età, del peso e delle specie di mammiferi trattate, e dell'uso specifico per il quale viene impiegato il composto di formula I. La determinazione di livelli di dosaggio efficaci, cioè dei livelli di dosaggio necessari per ottenere il risultato desiderato, può essere effettuata da un tecnico del ramo utilizzando metodi farmacologici di routine. In genere, le applicazioni cliniche umane di prodotti vengono avviate a livelli di dosaggio più bassi, con il livello di dosaggio che aumenta fino a ottenere l'effetto desiderato. In alternativa, è possibile usare studi *in vitro* accettabili per stabilire dosi e vie di somministrazione utili delle composizioni identificate dai metodi attuali usando metodi farmacologici consolidati.

Negli studi di animali non umani, le applicazioni di potenziali prodotti vengono avviate a livelli di dosaggio più elevati, con un dosaggio che viene ridotto fino a quando l'effetto desiderato non viene più ottenuto o gli effetti collaterali negativi scompaiono. Il dosaggio può variare ampiamente, a seconda degli effetti desiderati e dell'indicazione terapeutica. In genere, i dosaggi possono essere compresi tra circa 10 microgrammi/kg e 100 mg/kg di peso corporeo, preferibilmente tra circa 100 microgrammi/kg e 10 mg/kg di peso corporeo. In alternativa, i dosaggi possono essere basati e calcolati sull'area di superficie del paziente, come inteso dai tecnici del ramo.

In base alla gravità e alla responsività della condizione da trattare, il dosaggio può altresì essere una singola somministrazione di una composizione a lento rilascio, con ciclo di trattamento che dura da svariati giorni a svariate settimane o fino a quando sarà effettuata la cura o non viene ottenuta una diminuzione dello stato di malattia. La quantità di una composizione da somministrare dipenderà, naturalmente, da molti fattori, inclusi il soggetto da trattare, la gravità del disturbo, le modalità di somministrazione, il giudizio del medico che lo prescrive. Il composto di formula I può essere somministrato per via orale o per iniezione a una dose da 0,001 a 2500 mg/kg di peso corporeo del paziente al giorno. L'intervallo di dosaggio per gli esseri umani adulti è generalmente da 0,01 mg a 10 g/giorno. Le pastiglie o altre forme di presentazione fornite in unità separate possono contenere convenientemente una quantità del composto di formula I che è efficace a tale dosaggio o come multiplo della stessa, ad esempio, unità contenenti da 5 mg a 1000 mg, di solito da circa

100 mg a circa 800 mg. L'esatta quantità di composto somministrata a un paziente sarà responsabilità del medico curante. Tuttavia, la dose impiegata dipenderà da una serie di fattori, inclusi l'età e il sesso del paziente, il disturbo preciso da trattare e la sua gravità. Inoltre, la via di somministrazione può variare a seconda della condizione e della sua gravità.

5 La formulazione esatta, la via di somministrazione e il dosaggio per le composizioni farmaceutiche del composto di formula I possono essere scelti dal singolo medico in considerazione delle condizioni del paziente. (Si veda ad esempio Fingl et al. 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics" con particolare riferimento a Cap. 1). In genere, l'intervallo di dose della composizione somministrata al paziente può essere da circa 0,01 a circa 1000 mg/kg del peso corporeo del paziente. Il dosaggio può essere uno
10 singolo o una serie di due o più somministrati nel corso di uno o più giorni, a seconda delle esigenze del paziente. Nei casi in cui i dosaggi umani per i composti sono stati stabiliti per almeno una certa condizione, possono essere usati quegli stessi dosaggi, o dosaggi che sono tra circa lo 0,1% e circa il 500%, più preferibilmente tra circa il 25% e circa il 250% del dosaggio umano stabilito. Se non viene stabilito un dosaggio umano, come nel caso dei composti farmaceutici di nuova scoperta, si può dedurre un dosaggio
15 umano adeguato dai valori di ED₅₀ o ID₅₀, o da altri valori appropriati derivati da studi *in vitro* o *in vivo*, come indicato dagli studi di tossicità e dagli studi di efficacia sugli animali.

Va notato che il medico curante sa come e quando terminare, interrompere o regolare la somministrazione a causa di tossicità o disfunzioni di organo. Al contrario, il medico curante sa altresì regolare il trattamento a livelli più elevati se la risposta clinica non fosse adeguata (preclusa tossicità). L'entità di una dose
20 somministrata nella gestione del disturbo di interesse varierà in funzione della gravità della condizione da trattare e della via di somministrazione. La gravità della condizione può, ad esempio, essere valutata, in parte, con metodi standard di valutazione prognostica. Inoltre, la dose e forse la frequenza di dose varieranno altresì a seconda dell'età, del sesso, del peso corporeo e della risposta del singolo paziente. Un programma paragonabile a quello discusso sopra può essere usato in medicina veterinaria.

25 Nel contesto della presente invenzione, la quantità del composto di Formula I o relativo sale

farmaceuticamente accettabile è da 200 mg a 800 mg. Nella misura in cui altre quantità sono menzionate nella presente, esse sono incluse solo a scopo di riferimento. Anche se il dosaggio esatto sarà determinato in base ai singoli farmaci, nella maggior parte dei casi si possono fare alcune generalizzazioni sul dosaggio.

Il regime di dosaggio giornaliero per un paziente umano adulto può essere, ad esempio, una dose orale tra

5 0,1 mg e 2000 mg di ciascun principio attivo, preferibilmente tra 1 mg e 1500 mg, ad esempio, da 5 a 1000 mg. Una dose orale di ciascun principio attivo può essere tra 1 mg e 1000 mg, preferibilmente tra 50 mg e 900 mg, ad esempio da 100 a 800 mg. In caso di somministrazione di un sale farmaceuticamente accettabile, i dosaggi possono essere calcolati come base libera. La composizione può essere somministrata da 1 a 4 volte al giorno. In alternativa le composizioni del composto di formula I possono essere somministrate
10 mediante infusione endovenosa continua, preferibilmente ad una dose di ciascun principio attivo fino a 1000 mg al giorno. Come sarà compreso dai tecnici del ramo, in alcune situazioni può essere necessario somministrare il composto descritto nella presente in quantità che superano, o addirittura superano di gran lunga, l'intervallo di dosaggio preferito sopra indicato, al fine di trattare in modo efficace e aggressivo malattie o infezioni particolarmente aggressive. In alcune forme di realizzazione, il composto di formula I sarà
15 somministrato per un periodo di terapia continuo, ad esempio per una settimana o più, o per mesi o anni.

In alcune forme di realizzazione, il regime di dosaggio del composto di formula I è somministrato per un periodo di tempo, il quale periodo di tempo può essere, ad esempio, da almeno circa 4 settimane ad almeno circa 8 settimane, da almeno circa 4 settimane ad almeno circa 12 settimane, da almeno circa 4 settimane ad almeno circa 16 settimane, o più a lungo. Il regime di dosaggio del composto di formula I può essere
20 somministrato tre volte al giorno, due volte al giorno, giornalmente, a giorni alterni, tre volte alla settimana, a settimane alterne, tre volte al mese, una volta al mese, in modo sostanzialmente continuo o continuo.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità da circa 10 mg a
25 circa 1000 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al

mele, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel
5 trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità da circa 100 mg a circa 1000 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di
10 trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel
trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità da circa 100 mg a circa 900 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al
15 mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel
trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente
20 somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 100 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel
25 trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente

somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 200 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

5 Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 400 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o
10 tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 800 mg, di farmaco per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta
15 alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente di dosaggio del composto di formula I contenente una quantità da circa 0,01 mg a
20 circa 1000 mg di farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel
25 trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente

somministrare al paziente di dosaggio del composto di formula I contenente una quantità da circa 0,1 mg a circa 500 mg di farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente di dosaggio del composto di formula I contenente una quantità da circa 0,1 mg a circa 100 mg di farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 0,5 mg di farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 1 mg di farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la

durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 5 mg di
5 farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel
10 trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 25 mg di farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la
15 durata desiderata di trattamento.

Alcune descrizioni forniscono un metodo per usare una quantità efficace del composto di formula I nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II in un paziente comprendente somministrare al paziente un dosaggio del composto di formula I contenente una quantità di circa 50 mg di
20 farmaco per chilogrammo di peso corporeo per dose del composto di formula I, per via orale, tre volte al mese, una volta al mese, una volta alla settimana, una volta ogni tre giorni, una volta ogni due giorni, una volta al giorno, due volte al giorno, o tre volte al giorno in modo sostanzialmente continuo o continuo, per la durata desiderata di trattamento.

La quantità di dosaggio e l'intervallo possono essere regolati individualmente per fornire livelli plasmatici della frazione attiva che sono sufficienti a mantenere gli effetti modulanti, o la concentrazione minima efficace
25 (MEC, minimal effective concentration). La MEC varierà per ciascun composto ma può essere stimata dai

dati *in vitro*. I dosaggi necessari per ottenere la MEC dipenderanno dalle caratteristiche individuali e dalla via di somministrazione. Tuttavia, i saggi HPLC o i biosaggi possono essere usati per determinare le concentrazioni plasmatiche.

Gli intervalli di dosaggio possono altresì essere determinati usando il valore di MEC. Le composizioni possono essere somministrate usando un regime che mantiene i livelli plasmatici al di sopra della MEC per il 10-90% del tempo, ad esempio, tra il 15-30%, il 20-45%, il 25-50%, il 30-55%, il 35-60%, il 40-65%, il 45-70%, il 50-75%, il 55-80%, il 60-90%, il 65-75%, il 70-80%, il 75-85%, il 15-90%, il 20-90%, il 25-90%, il 30-90%, il 35-90%, il 40-90%, il 45-90%, il 50-90%, il 55-90%, il 60-90%, il 65-90%, il 70-90%, il 75-90%, o l'80-90%. Le composizioni possono essere somministrate usando un regime che mantiene i livelli plasmatici al di sopra della MEC per il 20-90% del tempo. Le composizioni possono essere somministrate usando un regime che mantiene i livelli plasmatici al di sopra della MEC per il 30-90% del tempo, tra il 40-90% e in modo massimamente tipico tra il 50-90%.

In caso di somministrazione locale o di assunzione selettiva, la concentrazione locale effettiva del farmaco può non essere correlata alla concentrazione plasmatica.

La quantità di composizione somministrata può dipendere dal soggetto che viene trattato, dal peso del soggetto, dalla gravità dell'affezione, dalla modalità di somministrazione e dal giudizio del medico che la prescrive.

Il composto di formula I descritto nella presente può essere valutato per efficacia e tossicità usando metodi noti. Ad esempio, la tossicologia del composto di formula I può essere stabilita determinando la tossicità *in vitro* verso una linea cellulare, come una linea cellulare di mammifero, e preferibilmente umana. I risultati di tali studi sono spesso predittivi di tossicità negli animali, come mammiferi, o più specificamente esseri umani. In alternativa, la tossicità del composto di formula I in un modello animale, come topi, ratti, conigli o scimmie, può essere determinata usando metodi noti. L'efficacia del composto di formula I può essere stabilita usando diversi metodi riconosciuti, come i metodi *in vitro*, i modelli animali o sperimentazioni cliniche umane. Esistono modelli *in vitro* riconosciuti per quasi tutte le classi di condizioni, inclusi, in via non limitativa, cancro,

malattie cardiovascolari, e varie disfunzioni immunitarie. Analogamente, modelli animali accettabili possono essere usati per stabilire l'efficacia di sostanze chimiche per trattare tali condizioni. Quando si sceglie un modello per determinare l'efficacia, il tecnico esperto può essere guidato dallo stato dell'arte per scegliere un modello, una dose, una via di somministrazione e un regime appropriati. Naturalmente, le sperimentazioni cliniche umane possono altresì essere usate per determinare l'efficacia di un composto negli esseri umani.

Le composizioni possono, se desiderato, essere presentate in una confezione o dispositivo erogatore che può contenere una o più forme di dosaggio unitario contenenti il principio attivo. La confezione può comprendere ad esempio un foglio di metallo o di plastica, come ad esempio una confezione blister. La confezione o il dispositivo erogatore può essere accompagnata/o da istruzioni per la somministrazione. La confezione o l'erogatore può anche essere accompagnata/o da un'avvertenza associata al contenitore nella forma prescritta da un ente governativo che regola la produzione, l'uso o la vendita dei farmaci, la quale avvertenza riflette l'approvazione da parte dell'ente della forma del farmaco per la somministrazione umana o veterinaria. Tale avvertenza, ad esempio, può essere la marcatura approvata dalla Food and Drug Administration statunitense per i farmaci da prescrizione, o l'inserito di prodotto approvato. Possono altresì essere preparate le composizioni comprendenti il composto di formula I formulata in un veicolante farmaceutico compatibile, poste in un contenitore appropriato e marcate per il trattamento di una condizione indicata.

Una quantità efficace del composto di formula I può essere determinata da un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo, e include quantità di dosaggio esemplificative per un essere umano da circa 0,1 a circa 100 mg/kg, preferibilmente da circa 0,2 a circa 50 mg/kg e più preferibilmente da circa 0,5 a circa 25 mg/kg di peso corporeo (o da circa 1 a circa 2500 mg, preferibilmente da circa 100 a circa 800 mg) di composto attivo al giorno, che può essere somministrato in una singola dose o in forma di singole dosi divise, come ad esempio da 1 a 4 volte al giorno. Sarà compreso che il livello di dose specifico e la frequenza di dosaggio per qualsiasi particolare soggetto possono essere variati e dipenderanno da una varietà di fattori inclusi l'attività del composto specifico impiegato, la stabilità metabolica e la durata dell'azione di quel composto, la specie, l'età,

il peso corporeo, le caratteristiche ereditarie, la salute generale, il sesso, la dieta del soggetto, la modalità e il tempo di somministrazione, il tasso di escrezione, la combinazione di farmaci, e la gravità della condizione particolare. I soggetti preferiti per il trattamento includono gli animali, in modo massimamente preferibile specie di mammiferi come esseri umani, e animali domestici come cani, gatti e simili, soggetti a disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II.

Sono altresì descritte composizioni farmaceutiche comprendenti il composto di formula I in grado di trattare un disturbo dipendente da endotelina o da angiotensina II in una quantità efficace, e un veicolo o diluente farmaceuticamente accettabile. Le composizioni possono contenere altri agenti terapeutici come descritto di seguito e possono essere formulate, ad esempio, impiegando veicoli o diluenti convenzionali solidi o liquidi, nonché additivi farmaceutici di tipo appropriato alla modalità di somministrazione desiderata (ad esempio eccipienti, leganti, conservanti, stabilizzanti, aromi, ecc.) secondo tecniche come quelle note nella tecnica di formulazione farmaceutica o richieste dalla prassi farmaceutica accettata.

Il composto di formula I può essere somministrato mediante qualsiasi mezzo adatto, ad esempio, per via orale, ad esempio nella forma di pastiglie, capsule, granuli o polveri; per via sublinguale; per via boccale; per via parenterale, ad esempio mediante tecniche di iniezione o infusione sottocutanea, endovenosa, intramuscolare, o intrasternale (ad esempio, come soluzioni o sospensioni sterili iniettabili acquose o non acquose); per via nasale, ad esempio mediante inalazione spray; per via topica, come nella forma di crema o unguento; o per via rettale, come nella forma di supposte; in formulazioni di unità di dosaggio contenenti veicoli o diluenti farmaceuticamente accettabili, non tossici. La quantità del composto di formula I somministrata nella formulazione può essere di 800 mg per dosaggio unitario. La quantità del composto della formula I somministrata al giorno può essere di 800 mg. Ad esempio, circa 400 mg del composto possono essere somministrati in una formulazione due volte al giorno, 200 mg del composto nella formulazione possono essere somministrati in una formulazione quattro volte al giorno, 100 mg del composto nella formulazione possono essere somministrati in una formulazione otto volte al giorno.

Il composto di formula I, ad esempio, deve essere somministrato in una forma adatta al rilascio immediato o

al rilascio prolungato. Il rilascio immediato o il rilascio prolungato può essere ottenuto mediante l'uso di composizioni farmaceutiche adeguate comprendenti il composto di formula I, o, in particolare nel caso di rilascio prolungato, mediante l'uso di dispositivi quali impianti sottocutanei o pompe osmotiche. La quantità del composto di formula I, nella formulazione a rilascio immediato, può essere di circa 800 mg per dosaggio unitario. La quantità del composto di formula I, nella formulazione a rilascio immediato, somministrata al giorno può essere di circa 800 mg. Ad esempio, circa 400 mg del composto possono essere somministrati in una formulazione a rilascio immediato due volte al giorno, circa 200 mg del composto in una formulazione a rilascio immediato possono essere somministrati quattro volte al giorno, circa 100 mg del composto in una formulazione a rilascio immediato possono essere somministrati otto volte al giorno.

Il composto di formula I può altresì essere somministrato per via liposomica. Ad esempio, la sostanza attiva può essere usata in una composizione come pastiglia, capsula, soluzione o sospensione contenente da circa 5 mg a circa 1000 mg per dosaggio unitario del composto di formula I o in forma topica per la guarigione di ferite (dallo 0,01 al 5% in peso del composto di formula I, da 1 a 5 trattamenti al giorno). La quantità del composto di formula I, somministrata per via liposomica, può essere di circa 800 mg per dosaggio unitario.

La quantità del composto di formula I, nella formulazione liposomiche, somministrata al giorno può essere di circa 800 mg. Ad esempio, circa 400 mg del composto possono essere somministrati in una formulazione liposomica due volte al giorno, circa 200 mg del composto in una formulazione liposomica possono essere somministrati quattro volte al giorno, circa 100 mg del composto in una formulazione liposomica possono essere somministrati otto volte al giorno.

Il composto di formula I può essere composto in modo convenzionale con un veicolo o un veicolante, un eccipiente, un legante, un conservante, uno stabilizzante, un aroma, ecc, fisiologicamente accettabili o con un veicolante topico. La quantità del composto di formula I può essere di circa 800 mg per dosaggio unitario. La quantità del composto di formula I somministrata al giorno può essere di circa 800 mg. Ad esempio, circa 400 mg del composto possono essere somministrati due volte al giorno, circa 200 mg del composto possono essere somministrati quattro volte al giorno, circa 100 mg del composto possono essere somministrati otto

volte al giorno.

Il composto di formula I può altresì essere formulato anche in composizioni come soluzioni sterili o sospensioni per somministrazione parenterale. Da circa 0,1 a circa 800 milligrammi del composto di formula I, tipicamente 200 milligrammi, più tipicamente circa 400 milligrammi, in modo massimamente tipico circa 5 800 milligrammi, possono essere composti con un veicolo, un veicolante, un eccipiente, un legante, un conservante, uno stabilizzatore, ecc. fisiologicamente accettabili, in una forma di dosaggio unitario come richiesto dalla prassi farmaceutica accettata. La quantità di sostanza attiva in queste composizioni o preparazioni è preferibilmente tale da ottenere un dosaggio adeguato nell'intervallo indicato. La quantità del composto di formula I, somministrata per via parenterale, può essere di circa 800 mg per dosaggio unitario.

10 La quantità di composto di formula I somministrata al giorno può essere di circa 800 mg. Ad esempio, circa 400 mg del composto possono essere somministrati due volte al giorno, circa 200 mg del composto possono essere somministrati quattro volte al giorno, o circa 100 mg del composto possono essere somministrati otto volte al giorno.

Le composizioni esemplificative per somministrazione orale includono sospensioni che possono contenere, 15 ad esempio, cellulosa microcristallina per conferire volume, acido alginico o alginato di sodio come agente di sospensione, metilcellulosa come potenziatore di viscosità, ed edulcoranti o agenti aromatizzanti come quelli noti nella tecnica; e pastiglie a rilascio immediato che possono contenere, ad esempio, cellulosa microcristallina, fosfato di dicalcio, amido, stearato di magnesio e/o lattosio e/o altri eccipienti, leganti, estensori, disintegranti, diluenti e lubrificanti come quelli noti nella tecnica. Pastiglie stampate, pastiglie 20 compresse o pastiglie liofilizzate sono forme esemplificative che possono essere usate. Le composizioni esemplificative includono quelle che formulano il composto di formula I con diluenti a rapida dissoluzione come mannitolo, lattosio, saccarosio e/o ciclodestrine. In tali formulazioni possono altresì essere inclusi eccipienti ad alto peso molecolare come le cellulose (avicel) o polietilen glicoli (PEG). Tali formulazioni possono altresì includere un eccipiente per favorire l'adesione mucosale, come idrossi propil cellulosa (HPC), 25 idrossi propil metil cellulosa (HPMC), carbossi metil cellulosa di sodio (SCMC), copolimero di anidride

maleica (ad esempio Gantrez) e agenti per controllare il rilascio, come copolimero poliacrilico (ad esempio Carbopol 934). Lubrificanti, glidanti, aromi, agenti coloranti e stabilizzanti possono altresì essere addizionati per facilitare la produzione e l'uso.

Composizioni esemplificative per somministrazione di aerosol nasale o inalazione includono soluzioni in soluzione salina che possono contenere, ad esempio, alcol benzilico o altri conservanti adatti, promotori di
5 assorbimento per potenziare la biodisponibilità, e/o altri agenti solubilizzanti o disperdenti come quelli noti nella tecnica.

Composizioni esemplificative per somministrazione parenterale includono soluzioni iniettabili o sospensioni che possono contenerne, ad esempio, diluenti o solventi accettabili per via parenterale, non tossici adatti,
10 come mannitolo, 1,3-butandiolo, acqua, soluzione di Ringer, una soluzione di cloruro di sodio isotonica, o altri agenti disperdenti o umettanti o di sospensione adatti, inclusi mono- o digliceridi sintetici, e acidi grassi, incluso acido oleico.

Composizioni esemplificative per somministrazione rettale includono supposte che possono contenere, ad esempio, un eccipiente non irritante adatto, come burro di cacao, esteri di gliceride sintetici o polietilen glicoli,
15 che sono solidi a temperature ordinarie, ma si liquefanno e/o disciolgono nella cavità rettale per rilasciare il farmaco.

Composizioni esemplificative per somministrazione topica includono un veicolante topico come Plastibase (olio minerale gelificato con polietilene). Ad esempio, il composto di formula I può essere somministrato per via topica per trattare malattie vascolari periferiche e come tale può essere formulato come crema o
20 unguento.

Il composto di formula I può essere impiegato da solo o in combinazione con altri agenti terapeutici adatti utili nel trattamento di disturbi dipendenti da endotelina o dipendenti da angiotensina II. Ad esempio, il composto di formula I può essere formulato in combinazione con gli inibitori di enzima di conversione di endotelina (ECE, endothelin converting enzyme), come fosforamidone; antagonisti di recettore di
25 trombossano come ifetrobano; apritori di canale di potassio; inibitori di trombina (ad esempio, irudina e simili);

inibitori di fattore di crescita come modulatori di attività di PDGF; antagonisti di fattore di attivazione di piastrine (PAF, platelet activating factor); agenti antiplastrinici come bloccanti GPIIb/IIIa (ad esempio abciximab, eptifibatide e tirofiban), antagonisti P2Y(AC) (ad esempio, clopidogrel, ticlopidina e CS-747), e aspirina; anticoagulanti come warfarina, eparine a basso peso molecolare come enoxaparina, inibitori di
5 fattore Vila e inibitori di fattore Xa come quelli descritti nel Brevetto statunitense n. 6,297,233, pubblicato il 2 ottobre 2001; inibitori di renina; inibitori di enzima di conversione di angiotensina (ACE, platelet activating factor) come captopril, zofenopril, fosinopril, ceranapril, alacepril, enalapril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril e sali di tali composti; inibitori di endopeptidasi neutra (NEP, neutral endopeptidase); inibitori di vasopeptidasi (inibitori NEP-ACE doppi) come omapatrilat e gemopatrilat; inibitori di HMG CoA
10 reduttasi come pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (anche noto come itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) e ZD-4522 (anche noto come rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inibitori di squalene sintetasi; fibrati; sequestranti di acido biliare come questran; niacina; agenti anti-aterosclerotici come inibitori ACAT; inibitori MTP come quelli descritti in statunitense Ser. n. 09/007,938 depositato il 16 gennaio 1998; bloccanti di canale di calcio come amlodipina besilato; attivatori di canali di
15 potassio; agenti alfa-adrenergici, agenti beta-adrenergici come carvedilolo e metoprololo; agenti antiaritmici; diuretici, quali clorotiazide, idroclorotiazide, flumetiazide, idroflumetiazide, bendroflumetiazide, metilclorotiazide, tricolorometiazide, politiazide o benzotiazide, nonché acido etacrinico, tricrinafene, clortalidone, furosemide, musolimine, bumetanide, triamterene, amiloride e spironolattone e sali di tali composti; agenti trombolitici come attivatore di plasminogeno tissutale (tPA), tPA ricombinante,
20 streptochinasi, urochinasi, prourochinasi e complesso attivatore di streptochinasi di plasminogeno anisoilato (APSAC, anisoilated plasminogen streptokinase activator complex); agenti antidiabetici come biguanidi (ad esempio metformina), inibitori di glucosidasi (ad esempio, acarbiosio), insuline, meglitinidi (ad esempio repaglinide), solfoniluree (ad esempio, glimepiride, gliburide e glipizide), combinazioni di biguanidi/gliburide come quelle descritte nel brevetto statunitense n. 6,586,438, pubblicato l'1 luglio 2003 e nel brevetto
25 statunitense n. 7,598,262, pubblicato il 6 ottobre 2009; tiozolidinedioni (ad esempio troglitazone, rosiglitazone

e pioglitazone), e agonisti di PPAR-gamma; antagonisti di recettore di mineralocorticoidi come lo spironolattone ed eplerenone; secretagoghi di ormone di crescita come quelli descritti nel brevetto statunitense n. 6,380,184, pubblicato il 30 aprile 2002 , e statunitense Ser. n. 6,518,292 depositato l'11 febbraio 2003; inibitori aP2 come quelli descritti in statunitense Ser. n. 7,390,824 depositato il 24 giugno 5 2008 e statunitense Ser. n. 09/390,275 depositato il 7 settembre 1999; digitale; ouabian; farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come aspirina e ibuprofene; inibitori di fosfodiesterasi come inibitori di PDE III (ad esempio cilostazolo) e inibitori di PDE V (ad esempio, sildenafil); inibitori di protein tirosin chinasi; antiinfiammatori; antiproliferativi come metotressato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato e mofetil; agenti chemioterapici; immunosoppressori; agenti antitumorali e agenti citotossici (ad esempio, agenti 10 alchilanti, come mostarde azotate, alchil solfonati, nitrosouree, etilenimine e triazeni); antimetaboliti come antagonisti di folato, analoghi di purina e analoghi di pirimidina; antibiotici, come antracicline, bleomicine, mitomicina, dactinomicina e plicamicina; enzimi, come la L-asparaginasi; inibitori di farnesil-protein transferasi; agenti ormonali, come glucocorticoidi (ad esempio, cortisone), estrogeni/antiestrogeni, androgeni/antiandrogeni, progestine e antagonisti di ormone luteinizzante-ormone di rilascio, acetato di 15 ottreotide; agenti distruttori di microtubuli, come ecteinascidine o loro analoghi e derivati; agenti stabilizzanti di microtubuli, come paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®) ed epotiloni A-F o loro analoghi o derivati; prodotti di origine vegetale, come alcaloidi della vinca, epipodofilotossine, taxani; e inibitori di topoisomerasi; inibitori di prenil-protein transferasi; e agenti vari come, idrossiurea, procarbazina, mitotano, esametilmelamina, complessi di coordinazione del platino come cisplatino e carboplatino); ciclosporine; 20 steroidi come prednisone o desametasone; composti dell'oro; farmaci citotossici come azatioprina e ciclofosfamide; inibitori di TNF-alfa come il tenidap; anticorpi anti-TNF o recettore di TNF solubile come la etanercept (Enbrel) rapamicina (sirolimus o Rapamune), leflunimide (Arava); e inibitori di cicloossigenasi-2 (COX-2) come celecoxib (Celebrex) e rofecoxib (Vioxx).

Se formulati come una dose fissa, tali prodotti di combinazione impiegano il composto di formula I all'interno 25 dell'intervallo di dosaggio descritto di seguito e l'altro agente attivo farmaceutico all'interno del suo intervallo

di dosaggio approvato. Il composto di formula I può altresì essere formulato con, o utile in combinazione con, agenti antimicotici e immunosoppressivi come amfotericina B, ciclosporine e simili per contrastare contrazione glomerulare e nefrotossicità secondaria a tali composti. I composti di formula I possono altresì essere usati in combinazione con emodialisi.

5 Gli altri agenti terapeutici di cui sopra, se impiegati in combinazione con il composto di formula I, possono essere usati, ad esempio, in quelle quantità indicate nel Physicians' Desk Reference (PDR) o come altrimenti determinato da un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo.

I seguenti saggi possono essere impiegati per accertare il grado di attività di un composto ("farmaco") come antagonista di recettore di endotelina e di angiotensina II. Il composto di formula I descritto nei seguenti

10 Esempi è stato testato in questi saggi, e ha mostrato attività.

Saggi di legame di cellule fissate con ET_{A/B}

Le cellule CHO-K1 che esprimono il recettore di endotelina A o endotelina B umane sono state coltivate in terreno F12 di Ham (Gibco/BRL, Grand Island, N.Y.) con il 10% di siero bovino fetale (Hyclone), integrate con 300 µg/mL di Geneticin(G-418 Gibco BRL Products, Grand Island, N.Y.) e mantenute a 37 °C con il 5%
15 di CO₂ in un incubatore umidificato. Ventiquattro ore prima del saggio, le cellule sono state trattate con lo 0,25% di tripsina-EDTA e sono state seminate in Falcon, piastre di coltura tissutale a 96 pozzetti a una densità di 1,8x10⁴ cellule/pozzetto (il monostrato deve raggiungere l'80-90% di confluenza entro il giorno di saggio).

Nel saggio di cellule fissate, i terreni di coltura sono stati aspirati da ciascun pozzetto e i monostrati sono stati lavati con 50 µL di PBS (privo di Mg⁺⁺, Ca⁺⁺). Il saggio di legame è stato eseguito in un volume totale di 125 µL costituito da tampone di saggio (50 mM di Tris, pH 7,4, incluso l'1% di BSA, e 2 µM di fosforamidone), e 25 µL di 500 nM di ET-1 (per definire il legame non specifico) o di un farmaco concorrente. La reazione è stata avviata con l'aggiunta di 25 µL di 0,25 nM di [¹²⁵I]-ET-1 (New England Nuclear). L'incubazione è stata effettuata con una leggera agitazione orbitale, a 4 °C, raggiungendo l'equilibrio a 4 ore. La reazione è stata
25 terminata mediante aspirazione del tampone di reazione e due lavaggi successivi con PBS freddo (privo di

Mg⁺⁺, Ca⁺⁺). Le cellule sono state dissociate mediante addizione di 100 µL di 0,5 N di NaOH seguito da incubazione per 40 minuti. I campioni sono stati poi trasferiti dal formato a 96 pozzetti in provette per conta in un contatore gamma Cobra (Packard). I dati sono stati analizzati con il software di interpolazione di una curva da Sigma plot.

5 Saggi di legame RASMC

I saggi sono stati condotti in un volume totale di 250 µL in piastre per microtitolazione a 96 pozzetti. La miscela di incubazione conteneva 50 µL di [¹²⁵I]-Sar-Ile-Angiotensina II (0,2 nM), 25 µL di farmaco disciolto in DMSO, o angiotensina II (1 µM) per definire il legame non specifico. Il legame a cellule muscolari lisce aortiche di ratti (RASMC, rat aortic smooth muscle cell) è stato condotto in terreno RPMI (Gibco BRL
10 Products, Grand Island, N.Y.) contenente lo 0,1% di BSA per 2 ore a temperatura ambiente con agitazione continua. Il radioligando non legato è stato lavato via dai pozzetti. Le RASMC con radioligando legato sono lisate con l'1% di Triton X e lo 0,1% di BSA in acqua distillata per 15 minuti a temperatura ambiente con agitazione continua. La soluzione in ciascun pozzetto è stata trasferita in provette e posta in un contatore gamma.

15 I seguenti Esempi illustrano forme di realizzazione della presente descrizione, non sono intesi limitare l'ambito delle rivendicazioni. Nella misura in cui gli Esempi contengono un oggetto che esula dall'ambito delle rivendicazioni, essi sono inclusi solo a titolo di riferimento. Le abbreviazioni impiegate nella presente sono definite di seguito.

Abbreviazioni

20 Ac = acetile

BOC = terz-butossicarbonile

n-Bu = n-butile

BSA = albumina di siero bovino

bp = punto di ebollizione

25 CDI = 1,1' carbonildiimidazolo

d = giorni

DIBAL-H = diisobutilalluminio idruro

DMF = N,N-dimetilformammide

DMSO = dimetilsolfossido

5 EDTA = acido etilendiamminotetraacetico

eq = equivalenti

Et = etile

ET = endotelina

ET-1 = endotelina-1

10 EtOAc = etil acetato

EtOH = etanolo

g = grammi

h = ore

Kg = chilogrammo

15 Me = metile

MEM = metossietossimetile

MeOH = metanolo

m²/g = metri quadrati per grammo, è usato come misurazione di area superficiale di particelle

min = minuti

20 mL = millilitri

mmol = millimoli

mm Hg = millimetri di mercurio

RH = umidità relativa

MOM = metossimetile

25 mp = punto di fusione

Ms metansolfonile

NBS = N-bromosuccinimide

°C = gradi Celsius

°F = gradi Fahrenheit

5 PBS = soluzione salina tamponata con fosfato

Ph = fenile

n-Pr = n-propile

μL = microlitri

μg = microgrammi

10 SEM = 2-(trimetilsilossi)etossimetile

Ta = temperatura ambiente

TFA = acido trifluoroacetico

THF = tetraidrofurano

Metodi generali

15 I Metodi Generali di seguito sono stati impiegati nelle Preparazioni e negli Esempi.

Metodo generale 1: Alchilazione di eterocicli o alcoli alifatici

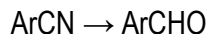
$RCH_2X \rightarrow RCH_2-OCH_2CH_3$ or RCH_2 -eterociclo

X = Br o MsO

Idruro di sodio (il 60% di dispersione in olio minerale, 1,2 eq) è stato addizionato a 0 °C a 1,0 M di soluzione
20 o sospensione di un appropriato eterociclo o alcol etilico (1,5 eq) in DMF. La miscela è stata lasciata
riscaldare a ta, è stata mescolata per 20 min, e poi è stata raffreddata di nuovo a 0 °C. Alla miscela di
eterociclo è stata addizionata una soluzione dell'alchil bromuro o l'alchil metansolfonato (1,0 eq) adeguati in
una quantità minima di DMF. La miscela risultante è stata lasciata riscaldare a ta ed è stata agitata per 16-
24 h. La miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e lavata con acqua e salamoia. Lo strato organico è
25 stato essiccato su solfato di sodio e concentrato, e il residuo sottoposto a cromatografia su gel di silice con

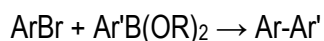
esani/etil acetato come eluente per produrre il prodotto di alchilazione.

Metodo generale 2: Riduzione di un nitrile aromatico a un'aldeide aromatica usando DIBAL-H



DIBAL-H (1,5 M di soluzione in toluene, 1,5 eq) è stato addizionato goccia a goccia a 0 °C a 0,5 M di
5 soluzione di un nitrile aromatico (1,0 eq) in toluene o 9:1 toluene/diclorometano. La soluzione è stata agitata
a 0 °C per 1-4 h, ed è stata poi trattata con metanolo in eccesso. Dopo 15 min, 2 N di acido cloridrico sono
stati addizionati e la miscela è stata agitata vigorosamente per altri 15 min. Gli strati sono stati separati e lo
strato acquoso è stato estratto con etil acetato. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di
sodio e concentrati per produrre l'aldeide grezza, che è stata portata avanti grezza o purificata mediante
10 cromatografia su gel di silice usando esani/etil acetato come eluente.

Metodo generale 3: Accoppiamento di Suzuki di aril bromuri con gli acidi arilboronici

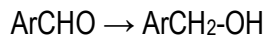


R = H o alchile

Una soluzione di 1,0 eq di un acido arilboronico (o estere) e aril bromuro appropriato (1,0 eq) in 2:1
15 toluene:etanolo (0,1 M di concentrazione per ciascun reagente) è stata spruzzata con azoto per 15 minuti.
Sono stati addizionati tetrakis (trifenilfosfina)palladio (0) (0,05 eq) e 2 M di carbonato di sodio acquoso (3 eq)
e la miscela è stata riscaldata a 85 °C. per 3 h in atmosfera di azoto. La miscela è stata raffreddata e sono
stati addizionati etil acetato e acqua. Lo strato organico è stato lavato una volta con carbonato di sodio
acquoso saturo, essiccato su solfato di sodio e concentrato. Il residuo è stato sottoposto a cromatografia su
20 gel di silice usando esani/etil acetato come eluente per ottenere il prodotto biarile.

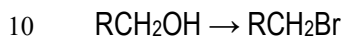
Esempi non limitativi di acidi arilboronici usati: acido [2-[[[(4,5-dimetil-3-isossazolil)](2-
metossietossi)metil]ammino]-solfonil]-fenil]boronico (preparato come descritto in Brev. U.S. n. 5,612,359 e
domanda di brevetto U.S. Ser. n. 09/013,952, depositato il 27 gennaio 1998); acido 2-[[N-(4,5-dimetil-3-
isossazolil)-N-(metossimetil)ammino]-solfonil]-fenilboronico.

25 Metodo generale 4: Riduzione di aril aldeidi ad alcoli benzilici usando boroidruro di sodio



Boroidruro di sodio (0,5 eq) è stato addizionato a 0 °C a 0,2 M di una soluzione di un'aldeide aromatica in etanolo o metanolo assoluti. La miscela è stata lasciata riscaldare a ta e agitata per 1-2 h. È stata addizionata una soluzione di diidrogeno fosfato di potassio acquosa (o acido cloridrico diluito) e la miscela è stata agitata per altri 15 min. La miscela è stata parzialmente concentrata e il residuo è stato diviso tra etil acetato e acqua. Lo strato acquoso è stato estratto due volte con etil acetato gli estratti organici combinati sono stati essiccati su solfato di sodio e concentrati. L'alcool benzilico grezzo è stato usato direttamente o è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice usando esani/etil acetato come eluente.

Metodo generale 5: Conversione di benzil alcoli in bromuri di benzile



A 0,2 M di una soluzione di alcol benzilico in DMF a 0 °C è stato addizionato tetrabromuro di carbonio (1,5 eq) seguito da trifenilfosfina (1,5 eq). La miscela è stata agitata a 0 °C per 4 h, diluita con 10 parti di 2:1 esani/etil acetato e lavata con acqua e salamoia. La soluzione è stata essiccata su solfato di sodio e concentrata, e il residuo sottoposto a cromatografia su gel di silice usando esani/etil acetato come eluente per ottenere il prodotto di bromuro di benzile.

Metodo generale 6: Idrolisi di gruppi di protezione di solfonammide SEM o MEM usando acido cloridrico/etanolo



R = MEM o SEM

20 A 0,1 M di una soluzione di una N-eteroaril solfonammide protetta da SEM o MEM in un volume di EtOH al 95% è stato addizionato un volume uguale di 6 N di HCl acquoso, e la soluzione risultante è stata riscaldata a refluxo per 1 h. La miscela di reazione è stata concentrata e il pH della soluzione è stato regolato a pH 8 usando soluzione acquosa di bicarbonato di sodio. È stato poi acidificato nuovamente a pH 5 con acido acetico glaciale. La miscela è stata estratta con tre porzioni di etil acetato. Gli estratti organici combinati sono

stati lavati con acqua e salamoia, essiccati su solfato di sodio, e concentrati. Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa a fase inversa, o mediante cromatografia su gel di silice usando cloroformio/metanolo o esani/acetone come eluente.

Procedura generale: Purificazione mediante cromatografia a scambio anionico

5 La cromatografia a scambio anionico è stata eseguita su cartucce Varian SAX (forma di acetato, 1,5-3 g) o cartucce United Chemical Technologies CUQAX13M6-AC (forma di acetato, 3 g). Dopo un risciacquo con metanolo, la cartuccia è stata caricata con una soluzione di diclorometano di prodotto grezzo. Eluizione di impurità con diclorometano, seguita da eluizione del prodotto desiderato con l'1-3% di TFA in diclorometano o diclorometano/metanolo, ha fornito il prodotto purificato.

10 Procedura generale: Purificazione mediante HPLC preparativa a fase inversa

HPLC preparativa a fase inversa è stata eseguita con cromatografi liquidi Shimadzu 8A usando colonne YMC S5 ODS (20X100, 20X250 o 30X250 mm). Eluizione a gradiente è stata eseguita con miscele di metanolo/acqua in presenza dello 0,1% di TFA. In alcuni casi un prodotto che eluisce come un sale di TFA è stato successivamente convertito alla corrispondente base libera mediante estrazione da bicarbonato di sodio acquoso o da una soluzione di carbonato di sodio.

Metodi di HPLC analitica impiegati nella caratterizzazione di esempi

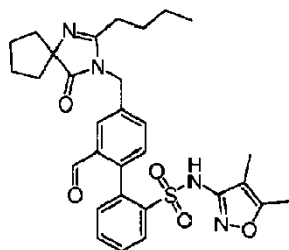
HPLC analitica è stata eseguita su cromatografi liquidi Shimadzu LC10AS usando i seguenti metodi: A. Gradiente lineare dallo 0 al 100% di solvente B per 4 min, con 1 min mantenuto al 100% di B; visualizzazione UV a 220 nm Colonna: YMC S5 ODS Ballistic 4,6x50 mm Portata: 4 ml/min Solvente A: 0,1% di acido trifluoroacetico, 90% di acqua, 10% metanolo Solvente B: 0,1% di acido trifluoroacetico, 90% di metanolo, 10% di acqua B. Gradiente lineare dallo 0 a 100% di solvente B per 30 min, con 5 min mantenuto al 100% di B; visualizzazione UV a 254 nm Colonna: YMC S3 ODS 6.volte.150 mm Portata: 1,5 ml/min Solvente A: 0,2% di acido fosforico, 90% di acqua, 10% di metanolo Solvente B: 0,2% di acido fosforico, 90% di metanolo, 10% di acqua C. Gradiente lineare dallo 0 a 100% di solvente B per 4 min, con 1 min mantenuto al 100% di B visualizzazione UV a 220 nm Colonna: YMC S5 ODS Ballistic 4,6x50 mm Portata: 4 ml/min Solvente A:

0,2% di acido fosforico, 90% di acqua, 10% di metanolo Solvente B: 0,2% di acido fosforico, 90% di metanolo, 10% di acqua D. Gradiente lineare dal 45 a 100% di solvente B per 2 min, con 1 min mantenuto al 100% di B; visualizzazione UV a 220 nm Colonna: Phenomenex Primesphere 4,6x30 mm Portata: 5 ml/min Solvente A: 0,2% di acido fosforico, 90% di acqua, 10% di metanolo Solvente B: 0,2% di acido fosforico, 90% di metanolo, 10% di acqua E. Stesse condizioni di (B), ma con un gradiente lineare dal 40 al 100% di solvente B per 30 min, con 5 min mantenuto al 100% di B F. Stesse condizioni di (B), ma con un gradiente lineare dal 70 al 100% di solvente B per 30 min, con 5 min mantenuto al 100% di B G. Stesse condizioni di (D), ma con un gradiente lineare dal 40 al 100% di solvente B per 2 min, con 1 min mantenuto al 100% di B H. Gradiente lineare dallo 0 al 100% di solvente B per 2 min, con 1 min mantenuto al 100% di B; visualizzazione UV a 220 nm Colonna: Phenomenex Primesphere 4,6x30 mm Portata: 5 ml/min Solvente A: 0,1% di acido trifluoroacetico, 90% di acqua, 10% metanolo Solvente B: 0,1% di acido trifluoroacetico, 90% di metanolo, 10% di acqua I. Stesse condizioni di (B), ma con un gradiente lineare dal 50 al 100% di solvente B per 30 min, con 5 min mantenuto al 100% di B J. Stesse condizioni di (C), ma con un gradiente lineare dallo 0 al 100% di solvente B per 8 min, con 1 min mantenuto al 100% di B K. Stesse condizioni di (D), ma con un gradiente lineare dallo 0 al 100% di solvente B per 2 min, con 1 minuto mantenuto al 100% di B.

L'invenzione ora generalmente descritta sarà più facilmente comprensibile con riferimento ai seguenti esempi, che sono inclusi solo a scopo illustrativo.

ESEMPI

Esempio 1



Nome: 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-[[1,1'-bifenile]-2-solfonammide]

A. 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metile]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-N-(2-metossietossimetil)[1,1'-bifenil]-2-solfonammide

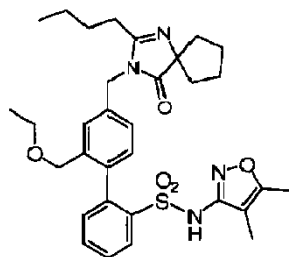
L'accoppiamento di Suzuki catalizzato da palladio di acido 4-bromo-3-(etossimetil)benzaldeide e [2-[(4,5-dimetil-3-isossazolil)](2-[(4,5-dimetil-3-isossazolil)](2-metossietossi)metil]ammino]solfonil]fenil]boronico è stato eseguito secondo il Metodo Generale 3 per ottenere N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-(etossicarbonil)-2'-(formil)-N-((metossietossi)metile) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide (81%) in seguito a cromatografia su gel di silice.

B. 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-2'-formil-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-[1,1'-bifenil]-2-solfonammide

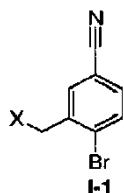
10 Trattamento di N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(formil)-N-((metossietossi)metile) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide con 6 N di acido cloridrico acquoso secondo il Metodo Generale 6 per rimuovere il gruppo di protezione MEM ha fornito il composto di titolo (85%): Rf=0,38, il 5% di MeOH in cloruro di metilene.

Esempio 2

15 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-[1,1'-bifenil]-2-solfonammide è stato sintetizzato mediante combinazioni dei Metodi Generali.



Nome: 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-[1,1'-bifenil]-2-solfonammide



20 Materiali di partenza: X- Br o OMs

Metodi generali applicati (resa, %): Metodo generale 1, EtOH (77); Metodo generale 2 (80); Metodo generale 3 (70); Metodo generale 4 (98); Metodo generale 5 (80); Metodo generale 1 (83); Metodo generale 6 (86)

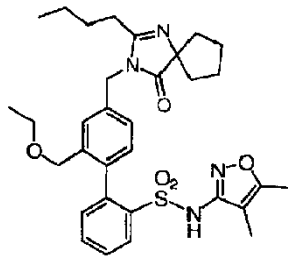
M/z (MH)⁺: 593

Purezza % di HPLC: >98

5 Tempo di ritenzione di HPLC, min (metodo HPLC): 18,75 (E)

Esempio 3

4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide [cristallino]

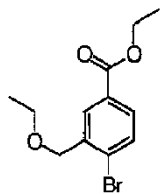


10 Sintesi alternativa di 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide

Fase A. 4-bromo-3-(bromometil)benzoato di etile

4-bromo-3-metilbenzoato di etile (110 g, 450 mmol.) è stato trattato con NBS secondo la procedura di Esempio 5. Cromatografia su gel di silice con esani/etil acetato come eluente ha fornito 4-bromo-3-

15 (bromometil)benzoato di etile (91 g, 62%) come solido bianco.

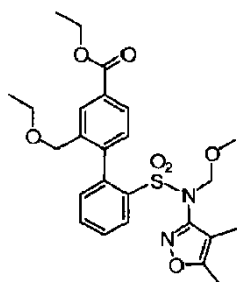


Fase B. 4-bromo-3-(etossimetil)benzoato di etile

Una soluzione di 4-bromo-3-(bromometil)benzoato di etile (89 g, 280 mmol.) in una miscela di etanolo (300 mL) e DMF (50 mL) è stata trattata a 0 °C con etossido di sodio (135 mL di una soluzione al 21% in etanolo).

20 La miscela è stata lasciata riscaldare a temperatura ambiente ed è stata agitata per 16 h. L'etanolo è stato fatto evaporare sotto

pressione ridotta. Al residuo è stato addizionato etil acetato e la miscela è stata lavata con acqua e salamoia. Lo strato organico è stato essiccato su solfato di sodio e concentrato, e il residuo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice usando esani/etil acetato come eluente per fornire 4-bromo-3-(etossimetil)benzoato di etile (67 g, 84%) come olio leggermente giallo.

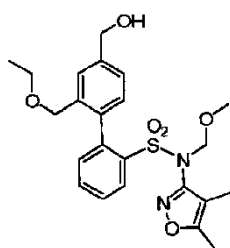


5

Fase C. N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide

4-bromo-3-(etossimetil)benzoato di etile (32 g, 100 mmol) è stato sottoposto ad accoppiamento di Suzuki con acido 2-[[N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-N-(metossimetil)ammino]-solfonil]-fenilboronico secondo il Metodo Generale 3. Cromatografia su gel di silice che usa esani/etil acetato come eluente ha fornito N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide (52 g) come olio giallo, contaminato con sottoprodotti che derivano dall'acido boronico.

10



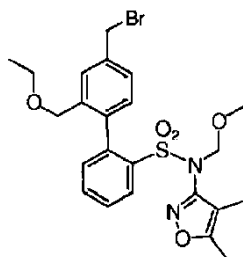
Fase D. N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide

15

N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide (campione intero) è stato trattato con DIBAL-H secondo la seguente procedura:

Una soluzione di N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-4'-(etossicarbonil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenile]-2-solfonammide (0,3 mmol.) in THF (5 mL) viene trattata con DIBAL-H (0,53 mL di 1,5 M di una

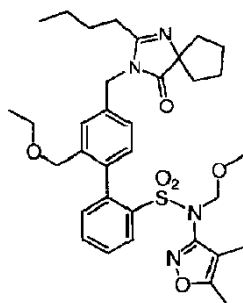
soluzione in toluene, 0,8 mmol.) a -78 °C. La temperatura è stata lasciata salire a -25 °C e la miscela è stata agitata per 2 h. Cloruro di ammonio acquoso saturo viene aggiunto alla miscela di reazione raffreddata, seguito da estrazione con etil acetato. Gli strati organici combinati sono essiccati su solfato di sodio e concentrati per fornire N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide come olio giallo grezzo.



Fase E. 4'-(Bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide

N-(4,5-Dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-4'-(idrossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide

(campione intero) è stato convertito nel bromuro corrispondente secondo il Metodo Generale 5. Cromatografia su gel di silice usando esani/etil acetato come eluente, ha fornito 4'-(Bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide] (38 g, purezza stimata essere dell'83% mediante ¹H NMR) come olio giallo chiaro.

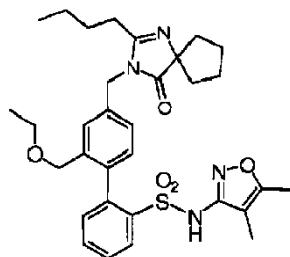


Fase F. 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil)[1,1'-bifenil]-2-solfonammide

4'-(Bromometil)-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide]

(campione intero) è stato usato per alchilare 2-butil-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one secondo il Metodo Generale 1. Il residuo grezzo è stato sottoposto a cromatografia su gel di silice usando esani/etil

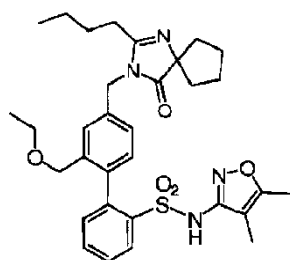
acetato/trietilammina come eluente per fornire 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-[(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide (32 g, il 53% dalla fase B) come olio leggermente giallo.



5 Fase G. 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)[1,1'-bifenil]-2-solfonammide

Il gruppo di protezione MOM di 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)-N-(metossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide (32 g, 53 mmol.) è stato rimosso secondo il Metodo Generale 6. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice
10 usando esani/etil acetato/acido acetico come eluente per fornire il composto del titolo (26 g, 88%) come schiuma amorfa: MS n/e 593 (modalità ESI+); tempo di ritenzione di HPLC 18,75 min (metodo HPLC E); purezza di HPLC>96%.

Esempio 4



15 Fase H. 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil)[1,1'-bifenil]-2-solfonammide

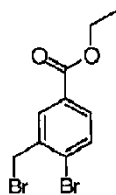
Cristallizzazione

Il 4'-[(2-Butil-4-osso-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-3-il)metil]-N-(4,5-dimetil-3-isossazolil)-2'-(etossimetil) [1,1'-bifenil]-2-solfonammide amorfo (1 g) è stato disciolto in 5 mL di isopropanolo, poi sono stati addizionati 5 mL

di acqua alla miscela goccia a goccia e la miscela è stata riscaldata fino a 40 °C per ottenere una soluzione chiara. La soluzione è stata lasciata riposare a temperatura ambiente e i cristalli bianchi così ottenuti sono stati filtrati e lavati con una piccola quantità di 2:1 miscela di isopropanolo/acqua ed essiccati per dare 0,87 g di un solido cristallino bianco. mp: 148 °C.

5 Esempio 5

Metodo generale 1: Bromurazione benzilica usando N-bromosuccinimide



A 0,4 M di una soluzione di un composto aromatico metil-sostituito, come 4-bromo-3-metilbenzoato di etile, in tetracloruro di carbonio è stato addizionato N-bromosuccinimide (1,05 eq) e perossido di benzoile (0,03 eq), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 8-16 h. La miscela è stata raffreddata e filtrata e il filtrato concentrato. Il residuo è stato purificato mediante triturazione con 3:1 esani/etil acetato, o mediante cromatografia su gel di silice usando esani/etil acetato come eluente per fornire il prodotto mono-bromurato, come 4-bromo-3-(bromometil)benzoato di etile.

Esempio 6

15 Pastiglie di 200 mg e 400 mg di concentrazione per somministrazione orale usando granulazione a basso taglio

Due formulazioni che usano cellulosa microcristallina rispetto a una miscela di cellulosa microcristallina e lattosio sono state lavorate con granulazione a basso taglio. Le composizioni di Formulazione B e Formulazione C sono mostrate nelle Tabelle 1 e 2. Pastiglie di 200 mg e 400 mg di concentrazione sono state realizzate usando un metodo di produzione di granulazione a umido a basso taglio con un carico di farmaco del 57%.

Tabella 1. Composizioni di pastiglie di 200 mg di concentrazione

INGREDIENTE	Formulazione C	Formulazione B

65

	Quantità mg/ pastiglia	Composizione % in peso	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso
Intragranulare				
Composto di formula I (API)	200,0	57,1	200,0	57,1
Cellulosa microcristallina, NF Avicel PH 101	102,4	29,3	76,43	21,8
Lattosio monoidrato 316 (flusso rapido)	--	--	38,22	10,9
Lauril solfato di sodio, NF	--	--	3,50	1,0
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Idrossipropil- cellulosa, EXF	10,5	3,0	10,5	3,0
Polossamero 188, NF	17,5	5,0	--	--
Extragranulare				
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)			8,75	2,5
Biossido di silicene colloidale, NF (Cab-O-Sil M5P)			0,35	0,1
Stearato di magnesio , NF (grado vegetale)			1,75	0,5
Totale			350	350

Tabella 2. Composizioni di pastiglie di 400 mg di concentrazione				
Ingrediente	Formulazione C	Formulazione B		
	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso
Intragranulare				
Composto di formula I (API)	400,0	57,1	400,0	57,1
Cellulosa microcristallina, NF Avicel PH 101	204,8	29,3	152,86	27,8
Lattosio monoidrato 316 (flusso rapido)	--	--	76,44	10,9
Lauril solfato di sodio, NF	--	--	7,0	1,0
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5
Idrossipropil-cellulosa, EXF	21,0	3,0	21,0	3,0
Polossamero 188, NF	35,0	5,0	--	--
Extragranulare				
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5
Biossido di silicone	0,7	0,1	0,7	0,1

colloidale, NF (Cab-O-Sil M5P)				
Stearato di magnesio , NF (grado vegetale)	3,5	0,5	7,0	1,0
Totale	700		700	

Le formulazioni sono state granulate con un miscelatore di tipo planetario Kitchen Aid usando acqua milli-Q come liquido di granulazione. La formulazione C è stata granulata con un totale di 84 grammi di acqua a un tasso di addizione di 14 grammi al minuto. La formulazione B è stata granulata con un totale di 94 grammi di acqua con un tasso di addizione di 14 grammi al minuto. Entrambe le granulazioni sono state essiccate su vassoi in un forno ventilato a 60 °C per circa 15 ore. Le granulazioni essiccate sono state macinate usando un Quadro Comil 197S dotato di un vaglio a griglia da 050G, una girante rotonda e un distanziatore da 0,175" al 20% di velocità Comil. Gli eccipienti extragranulari sono stati regolati in base alla resa in percentuale. Ciascuna formulazione è stata mescolata in sacchetti per 5 minuti prima che la lubrificazione è stata addizionata e mescolata 1 ulteriore minuto dopo che la lubrificazione è stata addizionata.

Sono state determinate le proprietà fisiche delle mescole (densità apparente e contenuto di umidità LOD). La mescola è stata compressa su una pastigliatrice Piccola BD allestita con telaio di alimentazione a gravità e tramoggia a una velocità di 36 rpm. Le forze di pre-compressione, di compressione principale e di espulsione sono state monitorate usando il software "The Director", scritto da SMI Inc. I pesi delle pastiglie da 350 mg e 700 mg erano mirati a produrre rispettivamente pastiglie di 200 e 400 mg di concentrazione da ciascuna formulazione. Le pastiglie da 350 mg (200 mg di concentrazione) sono state compresse con un utensile concavo standard a forma di capsula da 0,2500" X 0,5000" e le pastiglie da 700 mg (400 mg di concentrazione) sono state compresse con un utensile concavo standard ovale da 0,3300 X 0,7100. Un intervallo di durezza di pastiglie era mirato a determinare la robustezza delle formulazioni e lo spessore della

pastiglie è stato registrato. Il peso, la durezza, lo spessore e la friabilità delle pastiglie sono stati monitorati durante il processo.

Il processo di granulazione a basso taglio è riuscito a densificare moderatamente le formulazioni e l'essiccazione su vassoi ha portato la granulazione a umido ad un contenuto di umidità sufficientemente basso, come indicato dalla densità e dai risultati LOD come mostrato nella Tabella 3.

Tabella 3. Densità apparente e risultati LOD per Formulazione C e Formulazione B			
Formulazione	Densità apparente di granulazione (g/ml)	LOD di granulazione a umido (%)	LOD dopo essiccazione su vassoi (%)
Formulazione C	0,39	23,61	1,10
Formulazione B	0,40	26,90	1,39

Entrambe le concentrazioni di pastiglie di Formulazione C e di Formulazione B hanno avuto buone prestazioni sulla pastigliatrice rotativa per quanto riguarda il flusso e la compressibilità determinando pesi di pastiglie stabili e durezza di pastiglie accettabile e bassa friabilità (Tabelle 4 e 5). Entrambe le formulazioni di pastiglie si sono disintegrate rapidamente in 0,1 N di HCl, ma la Formulazione B si è disintegrata più velocemente della Formulazione C (Tabella 5). Formulazione C ha sperimentato problemi di adesione delle pastiglie durante le prove di compressione. Inoltre, è stata studiata l'addizione di stearato di magnesio.

Tabella 4. Test fisici di pastiglie per Formulazione C e Formulazione B			
Formulazione	Peso medio di pastiglia (mg) [n=10]	Spessore medio di pastiglia (in) [n=10]	Durezza media di pastiglia (kp) [n=10]
pastiglie di 200 mg di concentrazione di Formulazione C	351,5	0,196	13,8

pastiglie di 400 mg di concentrazione di Formulazione C	697,6	0,269	12,1
pastiglie di 200 mg di concentrazione Formulazione B	348,0	0,202	12,7
pastiglie di 400 mg di concentrazione Formulazione B	716,7	0,287	9,6

Tabella 5. Risultati di disintegrazione per pastiglie di 200 mg e 400 mg di concentrazione per formulazione C e formulazione B

200 mg di concentrazione di formulazione	Durezza target (kp)	Disintegrazione (0,1 N di HCl) Iniziale (min)	Disintegrazione (0,1 N di HCl) Finale (min)	Friabilità (%) (100 gocce) [n=10]
Formulazione C	8-9	3,15	4,35	0,04
Formulazione B	8-9	1,32	1,78	0,12
Formulazione C	15	6,93	9,70	Nessun dato
Formulazione B	15	2,57	4,95	Nessun dato
400 mg di concentrazione di formulazione	Durezza target (kp)	Disintegrazione (0,1 N di HCl) Iniziale (min)	Disintegrazione (0,1 N di HCl) Finale (min)	Friabilità (%) (100 gocce) [n=10]
Formulazione C	8-9	Nessun dato	Nessun dato	0,10
Formulazione B	8-9	Nessun dato	Nessun dato	0,20

L'analisi finale di HPLC è stata eseguita sui campioni di dissoluzione. I risultati di prova di dissoluzione hanno indicato che la Formulazione C aveva un tasso di dissoluzione sostanzialmente più veloce della Formulazione B nei mezzi di dissoluzione di 0,1 N di HCl sia a 50 che a 60 rpm di velocità di paletta (Tabella 6).

Tabella 6. Risultati di dissoluzione in mezzi di dissoluzione di 0,1 N di HCl per pastiglie di 400 mg di concentrazione: Formulazione C e formulazione B						
pastiglia campione ad alta durezza (~ 14kp) di 400 mg di concentrazione	% disciolta vs tempo (min)					
	0	10	20	30	45	60
Formulazione B, 50 rpm	0	37	53	61	67	71
Formulazione B, 60 rpm	0	44	65	75	83	87
Formulazione C, 50 rpm	0	56	73	79	84	87
Formulazione C, 60 rpm	0	62	82	87	91	94

5

Saggio e risultati di sostanza correlata per Formulazione C e Formulazione B sono mostrati nella Tabella 7.

Tabella 7. Saggio e risultati di sostanze correlate per pastiglie di Formulazione C e Formulazione B									
Pastiglia campione	Potenza di saggio	% di impurità rispetto tempo di ritenzione relativo							
	% rivendicata da etichetta	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Impurità totali
Formulazione C	99,5	0,06	0,13	0,05	0,06	0,07	0,05	0,37	0,75
Formulazione B	99,4	0,06	0,13	0,05	0,06	0,07	0,05	0,38	0,77

Esempio 7

Pastiglie di 200 mg e 400 mg di concentrazione per somministrazione orale usando granulazione a umido ad alto taglio

Nell'esempio 6, la Formulazione C di una composizione a base di una cellulosa microcristallina che include polossamero 188 è stata osservata avere un profilo di rilascio di farmaco sostanzialmente più veloce rispetto a Formulazione B di una formulazione di combinazione di cellulosa microcristallina/lattosio (Tabella 6). La formulazione C necessitava di un aumento del lubrificante a causa di problemi di adesione riscontrati in prove
5 di compressione. In questo esempio, la quantità di stearato di magnesio è stata aumentata nella Formulazione C per fornire la Formulazione D. Inoltre, è stato creato un nuovo progetto sperimentale per valutare il sodio amido glicolato super disintegrante in aggiunta a croscarmellosa sodica per fornire la Formulazione E, aumentando così ulteriormente i tassi di disintegrazione/dissoluzione. Una granulazione a umido ad alto taglio è stata sostituita dalla granulazione a basso taglio per migliorare il tasso di dissoluzione
10 e fornire un metodo di produzione più moderno e adatto per la futura produzione su larga scala.

La Formulazione D è una formulazione a base di cellulosa microcristallina con Polossamero 188 includente un aumento dello 0,5% di lubrificazione e addizione di croscarmellosa sodica. La Formulazione E è una formulazione simile che usa sodio amido glicolato invece di croscarmellosa sodica disintegrante. La Formulazione A è una formulazione aggiuntiva includente cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica
15 con lauril solfato di sodio al posto di Polossamero 188. Le composizioni di formulazioni D, E e A sono mostrate nelle Tabelle 8 e 9. Pastiglie di 200 mg e 400 mg di concentrazione di dose proporzionale sono state preparate con gli ingredienti nella quantità come mostrato nelle Tabelle 8 e 9.

Le formulazioni sono state granulate usando la granulazione a umido ad alto taglio nel granulatore ad alto taglio Niro PP 1 da 10 litri dotato di un inserto da 7,5 litri. Come soluzione legante è stata usata acqua Milli-
20 Q. La dimensione di lotto per ciascuna formulazione era di 750 grammi. I materiali intra-granulari sono stati mescolati nel granulatore per 3 minuti alla velocità di girante di 300 rpm prima della granulazione. La granulazione di Formulazione D richiedeva 251 grammi di acqua a una velocità di spruzzatura di 41,8 g/minuto. La granulazione di Formulazione A richiedeva 322 grammi di acqua a una velocità di spruzzatura di 41,8 g/minuto. La Formulazione E richiedeva 311 grammi di acqua a velocità di spruzzatura di 52 g/minuto.
25 La velocità di girante è stata impostata a 305 rpm e tritatore impostato su alta velocità durante

granulazione. Il punto finale di granulazione è stato determinato qualitativamente con il metodo “a valanga” (fist test) e le granulazioni sono state miscelate per altri 5 minuti a 300 rpm senza trituratore. Ciascuna formulazione è stata essiccata con essiccatore a letto fluido Niro Aeromatic MP-1 a una temperatura di aria in ingresso di 65 °C fino a un contenuto di umidità LOD inferiore al 2,0%. Le granulazioni essiccate sono state macinate usando un Quadro Comil 197S dotato di un vaglio a griglia da 0,050”, una girante rotonda e un distanziatore da 0,175” al 20% di velocità Comil.

Tabella 8. Composizioni di pastiglie di 200 mg di concentrazione per Formulazione D, Formulazione A e Formulazione E						
Ingrediente	Formulazione D		Formulazione A		Formulazione E	
	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso
Intragranulare						
Composto di formula I	200,0	57,1	200,0	57,1	200,0	57,1
Cellulosa microcristallina, NF Avicel PH 101	100,65	28,8	114,65	32,8	100,65	28,8
Lauril solfato di sodio, NF	--	--	3,50	1,0	--	--
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5		--
Idrossipropilcellulosa, EXF	10,50	3,0	10,50	3,0	10,50	3,0
Polossamero 188, NF	17,5	5,0	--	--	17,5	5,0
Sodio Amido Glicolato (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	8,75	2,5

Extragranulare						
Sodio Amido Glicolato (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	8,75	2,5
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5	--	--
Biossido di silicone colloidale, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,35	0,1	0,35	0,1	0,35	0,1
Stearato di magnesio , NF (grado vegetale)	3,50	1,0	3,50	1,0	3,50	1,0
Totale	350		350		350	

Tabella 9. Composizioni di pastiglie di 400 mg di concentrazione per Formulazione D, Formulazione A e Formulazione E

Ingrediente	Formulazione D		Formulazione A		Formulazione E	
	Quantità mg/ pastiglia	Composi- zione % in peso	Quantità mg/ pastiglia	Composi- zione % in peso	Quantità mg/ pastiglia	Composi- zione % in peso
Intragranulare						
Composto di formula I	401,8	57,4	401,8	57,4	401,8	57,4
Cellulosa microcristallina, NF Avicel PH 101	201,3	28,8	229,3	32,8	201,3	28,8
Lauril solfato di sodio, NF	--	--	3,50	1,0	--	--
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5	--	--
Idrossipropil-cellulosa, EXF	21,0	3,0	21,0	3,0	21,0	3,0

74

Polossamero 188, NF	35,0	5,0	--	--	35,0	5,0
Sodio Amido Glicolato (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	17,5	2,5
Extragranulare						
Sodio Amido Glicolato (EXPLOTAB®)	--	--	--	--	17,5	2,5
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	17,5	2,5	17,5	2,5	--	--
Biossido di silicone colloidale, NF (Cab-O- Sil M5P)	0,7	0,1	0,7	0,1	0,7	0,1
Stearato di magnesio, NF (grado vegetale)	7,0	1,0	7,0	1,0	7,0	1,0
Totale	700		700		700	

- Gli eccipienti extragranulari sono stati regolati in base alla resa e addizionati a ciascuna granulazione esemplificativa. La miscela è stata mescolata in sacchetti per 5 minuti. Lo stearato di magnesio è stato stratificato nella miscela e la miscela è stata mescolata per altri 3 minuti. Le mescole finali sono state
- 5 compresse su una pastigliatrice Piccola ED usando il telaio di alimentazione di alimentatore a palette a una velocità di pressa di 36 rpm. Le pastiglie da 350 mg (200 mg di concentrazione) sono state compresse con un utensile concavo standard a capsula da 0,2500" X 0,5000" e le pastiglie da 700 mg (400 mg di concentrazione) sono state compresse con un utensile concavo standard ovale da 0,3300 X 0,7100. Per le formulazioni è stata mirata una durezza di pastiglia di 15 KP.
- 10 Le proprietà fisiche delle mescole finali per Formulazione D, e Formulazione A, hanno mostrato poche differenze in relazione a densità apparente, densità di compattazione, angolo di riposo, compressibilità o

							(granulometria API più grande) 100 mg e 400 mg
850	20	2,1	2,0	11,3	6,1	2,9	3,9
425	40	13,5	13,1	54,6	31,3	15,3	13,9
250	60	10,4	12,1	13,4	32,3	10,6	6,9
180	80	7,3	9,1	4,1	12,1	6,7	5,9
106	140	10,4	12,1	4,1	7,1	9,6	17,8
45	325	44,8	33,3	7,2	6,1	37,5	43,6
< 45	Pan	11,5	18,2	5,2	5,0	17,3	7,9

I risultati LOD per Formulazioni A, D, E, G e F sono mostrati nella Tabella 12.

Tabella 12. Risultati di LOD	
Formulazione	LOD dopo essiccazione a letto fluido (%)
Pre-granulazione	1,90
Formulazione D	1,50
Formulazione A	1,20
Formulazione E	1,00
Formulazione G	0,75
Formulazione F	1,00

Tutte le mescole di formulazione hanno avuto buone prestazioni sulla pastigliatrice (Tabella 13) e hanno prodotto pastiglie di alta qualità, costanti, dure e a bassa friabilità. Il lubrificante aumentato nella Formulazione D ha eliminato i problemi di adesione di pastiglie che si erano visti in precedenza nella

Formulazione C. Il tempo di disintegrazione di pastiglia a 49,70 minuti per la Formulazione E è stato significativamente più lungo del tempo di disintegrazione di pastiglia visto negli altri esempi (Tabella 14).

Tabella 13. Dati di prove fisiche per pastiglie di 200 mg e 400 mg di concentrazione							
Formulazione	Peso medio di pastiglie (mg) [n=10]	Spessore medio di pastiglie (in) [n=10]	Durezza media di pastiglie (kp) [n=10]	Friabilità di pastiglie (100 gocce) (%) [n=10]	Forza media di pre-compressione (N)	Forza media di compressione (KN)	Forza media di espulsione (N)
Formulazione D 200 mg	350,1	0,192	14,6	0,1	22,9	7,0	123
Formulazione D 400 mg	700,6	0,254	15,0	0,1	22,9	8,5	130
Formulazione A 200 mg	358,1	0,199	15,2	0,1	24,1	6,7	147
Formulazione A 400 mg	704,8	0,264	14,9	0,2	20,1	8,0	160
Formulazione E 200 mg	352	0,190	14,3	0,0	24,0	8,7	149,9
Formulazione E 400 mg	729	0,258	15,8	0,1		8,4	
Formulazione G 200 mg	358,7	0,188	12,0	0,1	25,9	14,7	188,9

Formulazione G 400 mg	707,9	0,245	11,3	0,3			
Formulazione F 200 mg	350,9	0,191	14,0	0,0	27,3	7,7	169,0
Formulazione D (granulometria API più grande) 100 mg	175,5	0,189	10,1	0,2			
Formulazione D (granulometria API più grande) 400 mg	704,4	0,267	16,1	0,0			

Tabella 14. Risultati di disintegrazione per pastiglie di 200 mg di concentrazione			
200 mg di concentrazione di formulazione	Durezza target (kp)	Disintegrazione (0,1N di HCl) Iniziale (min)	Disintegrazione (0,1N di HCl) Finale (min)
Formulazione D LS	8-9	3,15	4,35
Formulazione B LS	8-9	1,32	1,78
Formulazione D LS	15	6,93	9,70
Formulazione B LS	15	2,57	4,95
Formulazione A HS	15	0,93	1,17
Formulazione D HS	15	15,13	17,0
Formulazione E HS	15	41,48	49,70

Formulazione G HS	12	30,25	34,35
Formulazione F HS	14	11,57	15,00
LS = processo di granulazione a basso taglio;			
HS = processo di granulazione ad alto taglio.			

Il tensioattivo polossamero 188 (Formulazione D) ha superato il tensioattivo lauril solfato di sodio (Formulazione A) per quanto riguarda la dissoluzione. Sia la Formulazione A che la Formulazione D hanno superato la Formulazione E. Il profilo di dissoluzione per la pastiglia di 400 mg di concentrazione, Formulazione A ha mostrato un rilascio di farmaco del 77% in 30 minuti e un rilascio di farmaco dell'89% in 60 minuti, mentre il profilo di dissoluzione per pastiglia di 400 mg di concentrazione di Formulazione D, ha mostrato un rilascio di farmaco del 92% in 30 minuti e un rilascio di farmaco del 96% in 60 minuti (Tabella 15).

Tabella 15. Risultati di dissoluzione per pastiglie di 400 mg di concentrazione Formulazione A, D ed E in 0,1 N di HCl a 60 rpm							
Pastiglie campione ad alta durezza (~ 14kp) di 400mg	% disciolta vs tempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Formulazione A	0	52	70	77	84	89	93
Formulazione D	0	51	86	92	94	96	98
Formulazione E	0	14	27	38	53	64	80

Le pastiglie di Formulazione A di 200 mg di concentrazione avevano un rilascio di dissoluzione più veloce rispetto alle pastiglie di 400 mg di concentrazione come mostrato nella Tabella 16.

Tabella 16. Risultati di dissoluzione per pastiglie di 400 mg e 200 mg di concentrazione di Formulazione A
--

Pastiglie campione	% disciolta vs tempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Pastiglie di 400 mg di concentrazione di Formulazione A	0	52	70	77	84	89	93
Pastiglie di 200 mg di concentrazione di Formulazione A	0	67	83	90	95	96	99

Sia la Formulazione D che la Formulazione A hanno dimostrato di avere un alto grado di potenza con basse sostanze correlate. È stata effettuata una valutazione di stabilità a breve termine sulle pastiglie di Formulazione D e Formulazione A di 200 mg di concentrazione in condizioni di confezione e contenitore aperto. Le pastiglie confezionate sono state poste in flaconi di HDPE con chiusure sigillate a induzione e sottoposte a condizioni di stabilità accelerate a 50 °C (umidità ambientale). Le pastiglie in contenitore aperto sono state poste in flaconi aperte a 40 °C/75% di RH (umidità relativa). Le pastiglie sono state testate a 2 e 4 settimane. Lo studio di stabilità a breve termine ha indicato che sia la Formulazione D che la Formulazione A erano formulazioni chimicamente stabili. Pastiglie di 200 mg di concentrazione sia per la Formulazione D che per la Formulazione A sono rimaste potenti e senza un aumento significativo in sostanze correlate per almeno 4 settimane a 40 °C/75% di UR in contenitori aperti. Le pastiglie in contenitore chiuso a 50 °C sono rimaste stabili per 4 settimane con solo qualche piccola degradazione vista nel campione di Formulazione D al punto temporale di 4 settimane. Nella Formulazione A non si è registrato alcun aumento di degradazione.

Tabella 17. Risultati di saggio e di sostanze correlate per uno studio di stabilità a breve termine di 4 settimane per pastiglie di 200 mg di concentrazione per Formulazione D e Formulazione A

Condizioni/Punto temporale	Formulazione D		Formulazione A	
	% di saggio LC	Sostanza correlata totale (%)	% di saggio LC	Sostanza correlata totale (%)
Iniziale	99,1	0,74	100,5	0,73
40 °C/75% di RH aperto 2	100,0	0,63	102,4	0,55

settimane				
40 °C/75% di RH aperto 4 settimane	99,9	0,70	100,7	0,73
50 °C chiuso 2 settimane	100,3	0,66	101,4	0,57
50 °C chiuso 4 settimane	97,4	1,00	100,0	0,72

Dalla prova effettuata, in particolare dalla dissoluzione, è stato osservato che il polossamero 188 era un buon tensioattivo e che la croscarmellosa sodica era un buon disintegrante. La granulazione a umido ad alto taglio si è dimostrato un metodo di produzione efficace. Le formulazioni che usano la granulazione a umido a basso taglio hanno avuto meno vantaggi rispetto alle formulazioni prodotte con la granulazione a umido ad alto taglio. Il test di dissoluzione ha fornito alcune di queste prove delle differenze tra i due metodi.

Esempio 8

Studi di compressione che valutano la Formulazione A e la Formulazione C

Gli studi di compressione di pastiglie sono stati eseguiti sulla Formulazione D, e la Formulazione A. La compressione è stata eseguita sulla pastigliatrice Piccola BD a una velocità di 36 rpm. Cinque forze di compressione principali comprese nell'intervallo da 3 a 10 kN erano mirate a sollecitare la formulazione. Sono stati misurati il peso di pastiglia (mg), lo spessore di bordo di pastiglia e lo spessore di bordo di pastiglia(in).

Gli studi di compressione hanno mostrato che tutte le formulazioni erano altamente comprimibili. La formulazione A ha iniziato a raggiungere la sua durezza massima intorno a 21 kp a 10,0 kN mentre la formulazione D ha raggiunto la sua durezza massima intorno a 16,3 kp a 9,9 kN. Negli studi di compressione è stato altresì visto che la Formulazione A richiede più forza della Formulazione D per ottenere lo stesso spessore di pastiglia. La Formulazione D aveva forze di espulsione leggermente inferiori. La Formulazione A ha fornito una durezza maggiore rispetto alla Formulazione D.

20 Esempio 9

Ottimizzazione di granulazione ad alto taglio

L'analisi al setaccio della miscela finale di Formulazione D ha indicato un alto livello di particelle fini nella granulazione (~50%). Per ottimizzare ulteriormente la formulazione D e ridurre il livello di particelle fini nella granulazione, è stata intrapresa una prova per migliorare possibilmente il processo di granulazione ad alto taglio aumentando la quantità di fluido di granulazione dal 25% p/p (Formulazione F) al 30% p/p (Formulazione G). Le formulazioni usate nella prova di ottimizzazione sono presentate nella Tabella 18.

Tabella 18. Studio di granulazione di formulazioni di 200 mg di concentrazione				
INGREDIENTE	Formulazione G		Formulazione F	
	Quantità mg/ pastiglia	Composizione % in peso	Quantità mg/ pastiglia	Composizione % in peso
Intragranulare				
Composto di Formula I	200,0	57,1	200,0	57,1
Cellulosa microcristallina, NF Avicel PH 101	100,65	28,8	100,65	28,8
Lauril solfato di sodio, NF	--	--	--	--
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Idrossipropilcellulosa, EXF	10,5	3,0	10,5	3,0
Polossamero 188, NF	17,5	5,0	17,5	5,0
Sodio Amido Glicolato (EXPLOTAB®)	--	--	--	--

Extragranulare				
Sodio Amido Glicolato (EXPLOTAB®)	--	--	--	--
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	8,75	2,5	8,75	2,5
Biossido di silicene colloidale, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,35	0,1	0,35	0,1
Stearato di magnesio, NF (grado vegetale)	3,50	1,0	3,50	1,0
Totale	350		350	

Entrambi i lotti di eccipienti di pre-granulazione sono stati mescolati usando un miscelatore 1 Quart V. Il composto di formula I (API) è stato interposto tra gli eccipienti mescolati nel Niro PP-1 mescolato per 5 minuti con trituratore spento. Le formulazioni sono state granulate mediante granulazione ad alto taglio usando il Niro PP1, dotato di un inserto da 7,5 litri. Come soluzione di granulazione è stata usata acqua Milli-Q. La dimensione di lotto era di 1000 grammi per Formulazione G e 950 g per Formulazione F a causa di API limitata. La Formulazione G è stata granulata usando 413 grammi di acqua ad una velocità di spruzzo di 68,6 g/minuto e la Formulazione F è stata granulata usando 305 grammi di acqua a una velocità di spruzzo di 50,9 g/minuto. La granulazione essiccata è stata macinata usando un Quadro Comil 197S dotato di un vaglio a griglia da 0,050", una girante rotonda e un distanziatore da 0,175" al 20% di velocità Comil. Gli eccipienti extra-granulari sono stati regolati in base alla resa percentuale della granulazione finale macinata.

La granulazione è stata mescolata in un miscelatore V 2 quartini per 5 minuti dopo l'addizione della croscarmellosa e del biossido di silicio colloidale. La miscela è stata mescolata altri 3 minuti dopo l'addizione dello stearato di magnesio. La miscela è stata compressa su una pastigliatrice Piccola BD usando il telaio di alimentazione a palette e tramoggia a una velocità di 36 rpm. Le pastiglie da 350 mg sono state compresse con un utensile concavo standard a capsula da 0,2500" X 0,5000" e le pastiglie da 700 mg sono state compresse con un utensile concavo standard ovale da 0,3300 X 0,7100.

Le pastiglie di 200 mg di concentrazione lavorate con il 25% di fluido di granulazione (Formulazione F) sono state confezionate 30 pastiglie per flacone in flaconi da 50cc di HDPE con chiusure sigillate a induzione e

stabilizzate a 25 °C/25% di RH e 40 °C/75% di RH per fino a 3 mesi insieme alle pastiglie di Formulazione A di 200 mg di concentrazione.

La granulazione di Formulazione F aveva un aspetto polveroso, più fine rispetto alla Formulazione G che formava granuli ben definiti. Le particelle fini sono state drasticamente ridotte in Formulazione G usando il 30% di fluido di granulazione durante la lavorazione rispetto a Formulazione F che usa il 25% di fluido di granulazione durante la lavorazione nell'analisi a setaccio delle mescole finali, e la distribuzione granulometrica della granulazione del 30% (Formulazione G) era sostanzialmente più grande della granulazione del 25% (Formulazione F) (Tabella 11). Le mescole finali di entrambe le granulazioni sono state in grado di produrre pastiglie di buona qualità, resistenti con peso durezza e spessore costanti, e bassa friabilità (Tabella 12). Saggio e sostanze correlate non hanno indicato alcun problema di potenza o impurità. Il tempo di disintegrazione delle pastiglie è quasi raddoppiato con la granulazione aumentata del 30% da ~ 15 minuti ~30 minuti (Tabella 14). Anche la dissoluzione è stata notevolmente più lenta con le pastiglie di granulazione del 30% rispetto alle pastiglie di granulazione del 25% (Tabella 19).

Tabella 19. Dissoluzione di pastiglie di studio di granulazione di 200 mg di concentrazione e di 400 mg di concentrazione realizzate con il 25% rispetto al 30% di fluido di granulazione							
Pastiglie campione	% disciolta vs tempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Formulazione F di pastiglie di 200 mg di concentrazione	0	52	70	77	84	89	93
Formulazione G di pastiglie di 200 mg concentrazione	0	9	21	34	51	66	80
Formulazione F di pastiglie di 400 mg di concentrazione	0	51	86	95	99	100	102
Formulazione G di pastiglie di 400 mg concentrazione	0	11	25	37	52	60	73

15 Esempio 10

Studio di stabilità di Formulazione F e A

Le pastiglie di 200 mg di concentrazione di Formulazione F e Formulazione A sono state confezionate e

stabilizzate. Le pastiglie sono state confezionate 30 pastiglie per flacone in flaconi di HDPE da 50cc con chiusura sigillata a induzione.

Sia la Formulazione F che la Formulazione A si sono dimostrate stabili per almeno tre mesi a 25 °C/60% di RH e 40 °C/75% di RH per quanto riguarda aspetto, saggio, sostanze correlate, dissoluzione e contenuto di umidità. Non vi era alcuna indicazione di instabilità (Tabella 20).

5

Tabella 20. Dati di stabilità per pastiglie di 200 mg di concentrazione di Formulazione F					
Condizioni/Punto temporale	TP# 25481 Aspetto	TP# 64627 % di saggio LC N=2	TP# 64627 sostanza correlata totale (%)	TP# 64512 Dissoluzione N=6	TP# 64730 % di acqua N=2
Iniziale	Conforme*	100,0	0,61	30 min-91	1,6
				60 min-98	
25 °C/60% di RH	Conforme*	100,5	0,53	30 min-92	1,5
1 mese				60 min-95	
25 °C/60% di RH	Conforme*	101,8	0,61	30 min-89	2,1
2 mese				60 min-97	
25 °C/60% di RH	Conforme*	100,1	0,53	30 min-87	2,1
3 mese				60 min-95	
40 °C/75% di RH	Conforme*	100,3	0,59	30 min-88	1,5
1 mese				60 min-93	
40 °C/75% di RH	Conforme*	100,1	0,61	30 min-89	2,1
2 mese				60 min-94	
40 °C/75% di RH	Conforme*	99,8	0,71	30 min-89	2,1
3 mese				60 min-95	

* Pastiglie da bianche a biancastre, convesse, oblunghe, con i lati segnati su un lato, contenute in un flacone di HDPE bianco con tenuta in foglio (12,7mm X 6,4mm X 5,1mm di spessore)

Tabella 21. Dati di stabilità per pastiglie di 200 mg di concentrazione di Formulazione A

Condizioni/Punto temporale	TP# 25481 Aspetto	TP# 64627 % di saggio LC N=2	TP# 64627 sostanza correlata totale (%)	TP# 64512 Dissoluzione N=6	TP# 64730 % di acqua N=2
Iniziale	Conforme*	100,5	0,73	30 min-90	2,1
				60 min-96	
25 °C/60% di RH	Conforme*	101,6	0,67	30 min-87	2,2
1 mese				60 min-96	
25°060% di RH	Conforme*	101,7	0,80	30 min-88	2,9
2 mese				60 min-95	
25 °C/60% di RH	Conforme*	101,0	0,73	30 min-86	2,4
3 mese				60 min-94	
40 °C/75% di RH	Conforme*	102,7	0,62	30 min-84	2,2
1 mese				60 min-97	
40 °C/75% di RH	Conforme*	101,0	0,72	30 min-87	3,0
2 mese				60 min-93	
40 °C/75% di RH	Conforme*	100,4	0,69	30 min-87	2,6
3 mese				60 min-93	

* Pastiglie da bianche a biancastre, convesse, oblunghe, con i lati segnati su un lato, contenute in un flacone di HDPE bianco con tenuta in foglio (12,7mm X 6,4mm X 5,1mm di spessore)

Esempio 11

Sviluppo di pastiglia di Formulazione D di 100 mg di concentrazione e valutazione dell'effetto di granulometria di API

- La Formulazione D di granulazione ad alto taglio è stata usata per esplorare la pastiglia di 100 mg di concentrazione di dose proporzionale. È stata impiegata la procedura di granulazione ad alto taglio che usa il 25% di fluido di granulazione. In aggiunta, l'effetto di usare un API di granulometria più grande (il composto di formula I) è stato valutato producendo pastiglie di 400 mg di concentrazione nonché pastiglie di 100 mg di concentrazione da una miscela comune usando un API di granulometria più grande da confrontare con i precedenti lotti di pastiglie di 400 mg di concentrazione che usavano API di granulometria più piccola.
- Pastiglie di 100 mg di concentrazione sono state realizzate usando una procedura di granulazione ad alto taglio usando il 25% di liquido di granulazione con il 57% di carico di farmaco. I pesi di pastiglie di 175 mg sono mirati a produrre pastiglie di 100 mg di concentrazione da Formulazione D usando API con granulometria più grande (Tabella 22).

Tabella 22. Composizione di pastiglie di compressione di 100 mg per Formulazione D (granulometria API più grande)		
Ingrediente	Formulazione D (granulometria API più grande)	
	Quantità mg/pastiglia	Composizione % in peso
Intragranulare		
API (Composto di formula I)	100,0	57,1
Cellulosa microcristallina, NF Avicel PH 101	50,33	28,8
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	4,38	2,5
Idrossipropilcellulosa, EXF	5,25	3,0
Polossamero 188, NF	8,75	5,0
Extragranulare		

Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)	4,38	2,5
Biossido di silicone colloidale, NF (Cab-O-Sil M5P)	0,175	0,1
Stearato di magnesio, NF (grado vegetale)	1,75	1,0
Totale	175	

Il valore di saggio usato per determinare il peso regolato del composto di Formula I (API) era del 98,80%. La quantità totale di composto di Formula I calcolata per il lotto era 578,4 grammi per una dimensione di lotto di 1 kg. Gli eccipienti sono stati mescolati in sacchetti e in seguito usati per interporre il composto di Formula I nel granulatore ad alto taglio PP-1. I materiali sono stati caricati sul PP-1 e premiscelato con girante impostata su 306 rpm senza trituratore per 3 minuti. La granulazione è stata eseguita con la velocità di girante impostata a 306 rpm con velocità di trituratore su alto. Dopo la valutazione di granulazione, è stato determinato che era necessaria acqua aggiuntiva. Un totale di 57,8 g di acqua aggiuntiva sono stati addizionati alla granulazione per un'addizione di acqua totale di 378,8 g a un tasso di 53,5 g/min o il 28% di liquido di granulazione. La granulazione è stata essiccata ad un LOD dello 0,7% nel letto fluido MP-1 con una temperatura di aria in ingresso di 65 °C. La granulazione è stata macinata usando un Quadro Comil 197S dotato di un vaglio a griglia da 0,050" usando un distanziatore da 150 al 20% di velocità. Il rendimento di granulazione macinata risultante era dell'80,1%. Gli eccipienti extragranulari sono stati regolati e mescolati in sacchetti insieme. La miscela finale risultante è stata compressa usando un telaio di alimentazione a gravità e una tramoggia a circa 42 rpm su una pastigliatrice Korsch PHI 03 equipaggiata con utensile per pastiglia (Hob# 21971) piatto ovale 0,2000 X 0,4000 per le pastiglie di 100 mg di concentrazione e (Hob# 1907) ovale modificato 0,3360 X ,6720 per le pastiglie di 400 mg di concentrazione. Una durezza di 10 kp e un peso di pastiglia di 175 mg è mirata per le pastiglie di 100 mg di concentrazione usando la Formulazione D (granulometria API più grande) e una durezza di 15 kp e 700 mg di peso è stata mirata per le pastiglie di 400 mg di concentrazione usando la Formulazione D (granulometria API più grande).

Valutazione di pastiglie di 100 mg e 400 mg di concentrazione usando la Formulazione D (granulometria API

più grande)

Le proprietà fisiche della miscela finale sono state confrontate con i precedenti lotti di Formulazione D (Tabella 13). La densità apparente e le proprietà di flusso come misurate da compressibilità e angolo di riposo sono state trovate molto simili. La densità di compattazione di miscela finale è stata trovata essere un po' inferiore rispetto ai lotti precedenti e la quantità di particelle fini nell'analisi al setaccio è stata trovata sostanzialmente superiore rispetto alle granulazioni di formulazione precedente che utilizzava il 25% di fluido di granulazione anche se la granulazione usava il 28% di fluido di granulazione. L'API di dimensioni più grandi sembrava influire sulle proprietà di granulazione. Tuttavia, la miscela finale si è comportata bene sulla pastigliatrice producendo pastiglie costanti che hanno soddisfatto gli obiettivi di peso e durezza di pastiglia con bassa friabilità sia per le pastiglie di 100 mg e di 400 mg di concentrazione. Le proprietà di pastiglie sono riportate nella Tabella 13. La prova di saggio è stata eseguita sulle pastiglie di 100 mg di concentrazione e come per tutte le precedenti formulazioni la potenza era elevata (97,7%) mentre le sostanze correlate sono risultate basse (1,03% in totale). La prova di dissoluzione su entrambe le pastiglie di 100 mg e 400 mg di concentrazione ha indicato un rapido tasso di rilascio che soddisfa facilmente i criteri per una pastiglia a rilascio immediato. Il profilo di dissoluzione è presentato nella Tabella 23.

Tabella 23. Dissoluzione di pastiglie di concentrazione di 100 mg e 400 mg usando Formulazione D (granulometria API più grande)							
Pastiglie campione	% disciolta vs tempo (min)						
	0	10	20	30	45	60	75
Pastiglie di 100 mg di concentrazione di Formulazione D (granulometria API più grande)	0	45	83	90	93	94	95
Pastiglie di concentrazione di 400 mg di Formulazione D (granulometria API più grande)	0	55	83	90	92	93	94
Formulazione F di pastiglie di 400 mg di concentrazione	0	51	86	95	99	100	102

Di conseguenza, l'uso dell'API di granulometria più grande non ha influito negativamente sulla dissoluzione delle pastiglie o sulla loro produzione. Il profilo di dissoluzione delle pastiglie di 400 mg di concentrazione di Formulazione D usando l'API di granulometria più grande era quasi identico alla Formulazione F di lotto di stabilità. Tuttavia, la granulometria più grande non ha richiesto l'uso di più fluido di granulazione nel processo di produzione.

Esempio 12

Usando le procedure descritte negli esempi da 6 a 11, le pastiglie e le capsule possono contenere il composto di formula I in quantità da circa 10 mg a circa 800 mg. Il composto di formula I e gli ingredienti inerti sono presenti nelle quantità percentuali descritte in peso, che sono prontamente determinati da un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo dagli esempi precedenti. Ad esempio, un tecnico di ordinaria esperienza nel ramo, seguendo le procedure degli esempi da 1 a 12 in modo analogo, può preparare pastiglie e capsule, in aggiunta a quelle già esposte, in cui il composto di formula I è presente in quantità di circa 10 mg, circa 20 mg, circa 30 mg, circa 40 mg, circa 50 mg, circa 60 mg, circa 70 mg, circa 80 mg, circa 90 mg, circa 100 mg, circa 110 mg, circa 120 mg, circa 130 mg, circa 140 mg, circa 150 mg, circa 160 mg, circa 170 mg, circa 180 mg, circa 190 mg, circa 200 mg, circa 210 mg, circa 220 mg, circa 230 mg, circa 240 mg, circa 250 mg, circa 260 mg, circa 270 mg, circa 280 mg, circa 290 mg, circa 300 mg, circa 310 mg, circa 320 mg, circa 330 mg, circa 340 mg, circa 350 mg, circa 360 mg, circa 370 mg, circa 380 mg, circa 390 mg, circa 400 mg, circa 410 mg, circa 420 mg, circa 430 mg, circa 440 mg, circa 450 mg, circa 460 mg, circa 470 mg, circa 480 mg, circa 490 mg, circa 500 mg, circa 510 mg, circa 520 mg, circa 530 mg, circa 540 mg, circa 550 mg, circa 560 mg, circa 570 mg, circa 580 mg, circa 590 mg, circa 600 mg, circa 610 mg, circa 620 mg, circa 630 mg, circa 640 mg, circa 650 mg, circa 660 mg, circa 670 mg, circa 680 mg, circa 690 mg, circa 700 mg, circa 710 mg, circa 720 mg, circa 730 mg, circa 740 mg, circa 750 mg, circa 760 mg, circa 770 mg, circa 780 mg, circa 790 mg, o circa 800 mg.

Esempio 13

La prova di Fase IIa è iniziata con un periodo di prova con placebo di 3-4 settimane. 141 pazienti ipertesi qualificati di stadio I e II sono stati randomizzati per prendere il composto di formula I di 200 mg, 500 mg, o placebo, al giorno per 4 settimane. Sono stati valutati i principali punti finali di efficacia di monitoraggio di pressione sanguigna ambulatoriale (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) sistolica di 24 ore media, ABPM diastolica di 24 ore media, pressione sanguigna sistolica (SBP, systolic blood pressure) e pressione sanguigna diastolica (DBP, diastolic blood pressure) da seduto in studio media, SBP e DBP diurna media, SBP e DBP notturna media, SBP e DBP durante le 2 ore finali di dosaggio. 93 pazienti (popolazione per efficacia) erano disponibili per l'analisi ABPM.

Il composto di formula I a 200 mg o 500 mg una volta al giorno ha prodotto una riduzione statisticamente maggiore in modo significativo della pressione sanguigna sistolica e diastolica nei pazienti ipertesi di stadio I e II rispetto al placebo (Tabella 24). Il farmaco si è dimostrato sicuro e ben tollerato dai pazienti. La maggior parte degli eventi avversi segnalati erano di gravità lieve o moderata e includevano mal di testa e disturbi muscoloscheletrici e respiratori minori (Tabella 25). Non sono stati osservati cambiamenti degni di nota nelle prove di funzionalità epatica e di ematologia (Tabella 26).

Tabella 24. Punti finali di efficacia a settimana 4 (fine del trattamento)				
	Variazione di ABPM di 24 h media (mmHg)		Variazione da seduto in studio media (mmHg)	
	DBP	SBP	DBP	SBP
Il composto di formula I 200 mg (n=35)	-9,3 ^a	-12,2 ^a	-10,5 ^b	-16,9 ^b
Il composto di formula I 500 mg (n=33)	-10,1 ^a	-14,8 ^a	-9,8 ^b	-17,3 ^b
Placebo (n=25)	+0,3	-0,4	+1,6	-4,2
^a P < 0,001 per ciascuna dose del composto di formula I vs. placebo.				
^b P < 0,001 per ciascuna dose del composto di formula I vs. placebo.				

Tabella 25. Eventi Avversi (AE) di Fase IIa			
	Placebo	Il composto di formula I	
		200 mg (N=39)	500 mg (N=38)
	N=36		
	n (%)	n (%)	n (%)
Almeno un AE	9 (25,0)	8 (20,5)	10 (26,3)
Muscoloscheletrico	4 (11,1)	1 (2,6)	2(5,3)
Edema periferico	1 (2,8)	0	1 (2,6)
Tachicardia	1 (2,8)	0	0
Mal di testa	3 (8,3)	2 (5,1)	1(2,6)
Confusione/ansia/nervosismo	3 (8,3)	0	0
Respiratorio	2 (5,6)	0	3 (7,9)
Nausea/gastrite	1 (2,8)	2(5,1)	1 (2,6)
Eczema	0	1 (2,6)	0

Tabella 26. Parametri di laboratorio selezionati			
Ematologia			
	Placebo (n=36)	Il composto di formula I	
		200 mg (N=39)	500 mg (N=38)
Hb (g/dL)	< +0,1	-0,5	-0,7
Variazione media rispetto a basale			
Ht (%) Variazione media rispetto a basale	+0,3	-1,7	-2,2

Funzioni epatiche			
	Placebo (n=36)	Il composto di formula I	
		200 mg (N=39)	500 mg (N=38)
ALT (U/L)	+2,9	-1,5	-0,9
Variazione media rispetto a basale			
AST (U/L)	+1,9	-0,9	-1,2
Variazione media rispetto a basale			
γ GT (U/L)	+3,4	+0,3	+0,8
Variazione media rispetto a basale			

Esempio 14

La prova di Fase IIb è iniziata con un periodo di prova con placebo di 4 settimane e 261 pazienti qualificati con SBP/DBP entro intervalli di 140-179/90-109 mmHg sono stati randomizzati al composto di formula I di 200 mg, 400 mg, 800 mg, di irbesartan di 300 mg, o placebo, assunto giornalmente al mattino per 12 settimane. Sono stati valutati i principali punti finali di efficacia di SBP da seduto, DBP e % di pazienti con controllo di BP (<140/90 mmHg) e tutti i parametri di sicurezza standard. I risultati hanno mostrato che ciascuna dose del composto di formula I ha mostrato statisticamente una maggiore diminuzione di BP dipendente da dose in SBP e DBP ($p < 0,001$), e nel controllo di BP ($p < 0,0013$) rispetto a placebo. L'efficacia del composto di formula I di 200 mg è stata simile a irbesartan, 400 mg hanno ottenuto un migliore controllo di BP rispetto a irbesartan ($p < 0,05$) e 800 mg sono risultati statisticamente superiori a irbesartan in tutti i punti finali, come dimostrato nella Tabella 27. L'insorgenza di azione del composto di formula I è stato rapido in 4 ore e l'efficacia è stata mantenuta per 12 settimane.

Tabella 27. Punti finali di efficacia a settimana 12 (fine del trattamento)

	Variazione di SBP	Variazione di DBP	% di paz. che hanno

	media (mmHg)	media (mmHg)	raggiunto l'obiettivo (< 140/90 mmHg)
Il composto di formula I 200 mg (n=58)	-13,2	-7,2	36,2%
Il composto di formula I 400 mg (n=58)	-14,2	-9,2	51,9% ^b
Il composto di formula I 800 mg (n=28)	-23,4 ^a	-14,3 ^a	61,5% ^a
Irbesartan 300 mg (n=58)	-10,7	-7,1	31,5%
Placebo (n=59)	1,8 ^b	0,2 ^b	9,3% ^c
<p>^a P < 0,05 vs. irbesartan.</p> <p>^b P < 0,001 per ciascuna dose del composto di formula I vs. placebo.</p> <p>^c P=0,0013 per il composto di formula I 200 mg vs. placebo; P < 0,001 per il composto di formula I 400 mg vs. placebo e 800 mg vs. placebo ciascuno.</p>			

Non sono stati segnalati eventi avversi gravi (SAE, serious adverse event) durante il trattamento attivo (Tabella 28). Non sono stati osservati cambiamenti notevoli nelle prove di funzionalità epatica (Tabella 29), creatinina, azoto ureico e segni vitali. In conclusione, il composto di formula I è un nuovo, doppio meccanismo d'azione, agente estremamente potente che promette di essere un importante trattamento di nefropatia diabetica, di pressione sanguigna cronica o persistentemente elevata, di ipertensione e di altre malattie.

Tabella 28. AE di Fase IIb più frequenti (≥5%) durante il trattamento, n (%)

Termine preferito/ abbrev. SOC	Placebo (n=59)	Il composto di formula I			Irbesartan 300 mg (n=58)
		200 mg (n=58)	400 mg (n=58)	800 mg (n=28)	

Mal di testa/Nerv.	10(16,9)	0	3 (5,2)	2 (7,1)	4 (6,9)
Edema periferico/Gener.	1 (1,7)	2 (3,4)	4 (6,9)	3 (10,7)	2 (3,4)
Vertigini/Nerv.	2 (3,4)	0	2 (3,4)	3 (10,7)	2 (3,4)
Fatica/Gener.	1 (1,7)	0	4 (6,9)	0	3 (5,2)
Emicrania/Gastr.	3 (5,1)	0	2 (3,4)	0	2 (3,4)
Diarrea/Gastr.	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (7,1)	1 (1,7)
Dolore addominale/Gastr.	1 (1,7)	1 (1,7)	0	2 (7,1)	0
Infezione del tratto urinario/Infez.	3 (5,1)	0	0	1 (3,6)	0

Tabella 29. Fase IIb: Prova di funzionalità epatica.

	Placebo	Il composto di formula I			Irbesartan 300 mg
		200 mg	400 mg	800 mg	
ALT (U/L)	2,4	-0,4	-3,2	-7,3	0,2
Variazione media rispetto a basale					
AST (U/L)	1,7	-1,2	-1,5	-5,4	0,1
Variazione media rispetto a basale					

Esempio 15

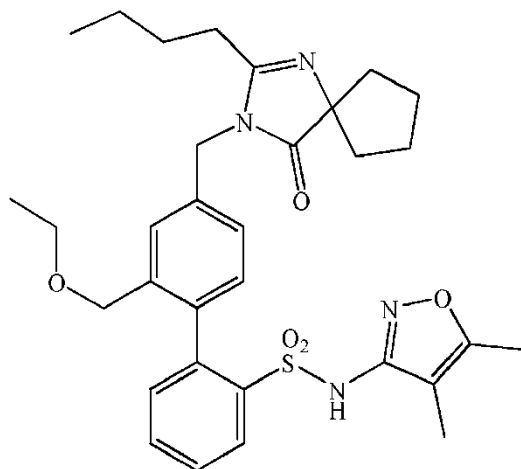
Lo studio inizia con pazienti qualificati con nefropatia diabetica. Valutazioni e saggi di screening possono essere effettuati per un periodo non superiore a 2 settimane. Dopo lo screening, tutti i pazienti idonei saranno sottoposti a un periodo di prova con placebo di 4 settimane per garantire che la pressione sanguigna di basale rimanga stabile e continui a soddisfare i criteri di idoneità per la randomizzazione. I pazienti idonei sono randomizzati per istruire qualsiasi composto di formula I: 200 mg, 400 mg, o 800 mg; irbesartan di 300 mg; o placebo, assunto quotidianamente per 12 settimane. Sono stati valutati i principali punti finali di

efficacia di BP sistolica da seduto, BP diastolica e % di pazienti con controllo di BP (<140/90 mmHg) e tutti i parametri di sicurezza standard. Sono registrate le variazioni da basale alla misurazione finale nel corso del trattamento.

Si prevede che il trattamento per ciascuna dose del composto di formula I di un soggetto umano, ad esempio un soggetto umano avente nefropatia diabetica, mostrerà una maggiore diminuzione di BP statisticamente dipendente da dose in SBP e DBP, e nel controllo di BP rispetto al placebo e irbesartan.

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula I:



Formula I

o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattare un disturbo selezionato dal gruppo costituito da glomerulosclerosi e nefropatia indotta da IgA, in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata è da 200 mg a 800 mg.

2. Composto per uso secondo la rivendicazione 1, in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata è 200 mg, 400 mg, o 800 mg.

3. Composto per uso secondo la rivendicazione 2, in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata è 200 mg.

4. Composto per uso secondo la rivendicazione 2, in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo sale farmaceuticamente accettabile, somministrata è 400 mg.

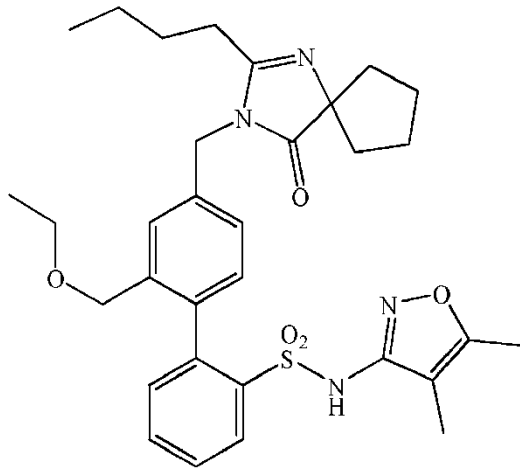
5. Composto per uso secondo la rivendicazione 2, in cui la quantità del composto di Formula I, o relativo

sale farmaceuticamente accettabile, somministrata è 800 mg.

6. Composto per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il disturbo è glomerulosclerosi.

7. Composto per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il disturbo è nefropatia indotta da IgA.

8. Uso di un composto di Formula I:



Formula I

5

o un relativo sale farmaceuticamente accettabile, nella produzione di un medicinale per il trattamento di un disturbo selezionato dal gruppo costituito da glomerulosclerosi e nefropatia indotta da IgA, in cui la quantità del composto di Formula I o relativo sale farmaceuticamente accettabile è da 200 mg a 800 mg.

9. Uso secondo la rivendicazione 8, in cui la quantità del composto di Formula I o relativo sale

10 farmaceuticamente accettabile è 200 mg, 400 mg, o 800 mg.

10. Uso secondo la rivendicazione 9, in cui la quantità del composto di Formula I o relativo sale farmaceuticamente accettabile è 200 mg.

11. Uso secondo la rivendicazione 9, in cui la quantità del composto di Formula I o relativo sale farmaceuticamente accettabile è 400 mg.

15 12. Uso secondo la rivendicazione 9, in cui la quantità del composto di Formula I o relativo sale farmaceuticamente accettabile è 800 mg.

13. Uso secondo la rivendicazione 8, in cui il disturbo è glomerulosclerosi.

14. Uso secondo la rivendicazione 8, in cui il disturbo è nefropatia indotta da IgA.

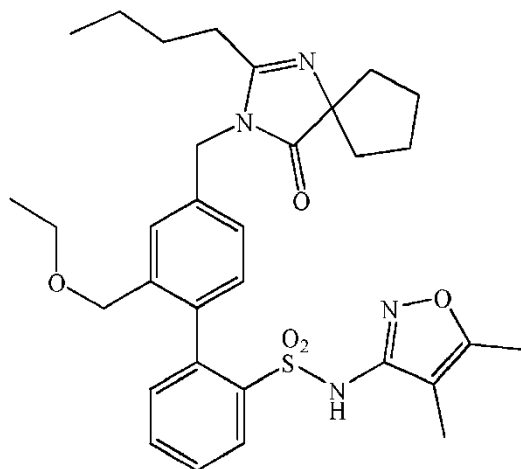
15. Forma di dosaggio unitario comprendente 800 mg di un composto di Formula I:

Simona Inchingalo

27.P8211,12.SM.654E

Ing. Simona INCHINGALO- iscrizione albo N. USBM-066R

98



Formula I

o relativo sale farmaceuticamente accettabile.

5 Per traduzione conforme.

Ing. Simona INCHINGALO

iscrizione albo USBM-066R

Simona Inchingalo