

N-ARIL PIRIDINONAS SUSTITUIDAS

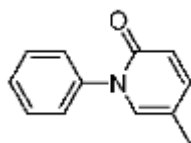
CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a N-aril
5 piridinonas sustituidas, las sales farmacéuticamente
aceptables y profármacos de las mismas, la síntesis química
de las mismas, y el uso médico de estos compuestos para el
tratamiento y/o manejo de esclerosis sistémica, fibrosis
pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica,
10 sarcoidosis, fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis,
fibrosis pulmonar provocada por infección, fibrosis pulmonar
inducida por asbesto, fibrosis pulmonar inducida por sílice,
fibrosis pulmonar inducida ambientalmente, fibrosis pulmonar
inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por lupus,
15 fibrosis pulmonar inducida fármacos y neumonitis por
hipersensibilidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Pirfenidona (Deskar[®]), CAS# 53179-13-8, Pirespa,
20 AMR-69, Pirfenidona, Pirfenidonum, Esbriet, Pirfenex, 5-
metil-1-fenil-1*H*-piridin-2-ona, 5-Metil-1-fenil-2-(1*H*)-
piridona, 5-metil-1-fenilpiridin-2(1*H*)-ona, es un agente
antifibrótico administrado oralmente. La pirfenidona es
efectiva en modelos de enfermedad en roedores. La pirfenidona

inhibe la síntesis de ADN en células de leiomioma y células
miometriales Lee et al, Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism 1998, 83(1), 219-23). Pirfenidona actualmente está
experimentando el registro fase III para fibrosis pulmonar
5 idiopática (FPI).



Pirfenidona

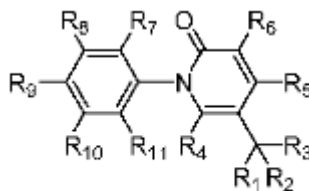
10

Mientras que la estructura química de la
pirfenidona es relativamente simple, sólo se entendió
parcialmente el metabolismo. Por ejemplo, se cree que el
grupo metilo será susceptible a oxidación lo cual podría
15 conducir a un metabolito de hidroximetilo correspondiente,
"M1". Se cree que M1 se oxidará adicionalmente a un
metabolito de ácido carboxílico, "M2" (Wang et al, Biomedical
Chromatography 2006, 20, 1375-1379). Se cree que el tercer
metabolito detectado será un producto fase II, que se origina
20 posiblemente de M1 o M2. La pirfenidona tiene una media vida
muy corta en seres humanos y probablemente que se dosificará
a más de una vez al día.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En la presente se describe un compuesto que tiene la fórmula I estructural:

5



(I)

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno o deuterio; al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} es deuterio; y cuando R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son deuterio, entonces al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es deuterio.

Además, se describen en la presente los métodos para modular la infiltración de colágeno en tejidos y/o inhibir la fibrosis.

Se describe en la presente un método para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en

la presente.

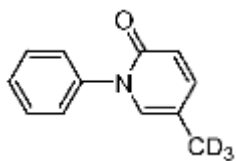
Además se describe en la presente un método en donde el trastorno mediado fibrótico y/o el trastorno mediado por colágeno se selecciona del grupo que consiste, de manera enunciativa, de esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica, sarcoidosis, fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis, fibrosis pulmonar provocada por infección, fibrosis pulmonar inducida por asbesto, fibrosis pulmonar inducida por sílice, fibrosis pulmonar inducida ambientalmente, fibrosis pulmonar inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por lupus, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, y neumonitis por hipersensibilidad, y/o cualquier trastorno mejorado mediante la modulación de fibrosis y/o la infiltración de colágeno en tejidos.

También se describen en la presente los artículos de fabricación y kits que contienen los compuestos como se describen en la presente. A manera de ejemplo, sólo un kit o artículo de fabricación puede incluir un recipiente (tal como una botella) con una cantidad deseada de al menos un compuesto (o una composición farmacéutica de un compuesto) como se describe en la presente. Además, este kit o artículo de fabricación puede incluir además las instrucciones para utilizar el compuesto (o la composición farmacéutica de un

compuesto) descrito en la presente. Las instrucciones pueden estar unidas al recipiente, o se pueden incluir en un empaque (tal como una caja o una bolsa de plástico o aluminio) que contenga el recipiente.

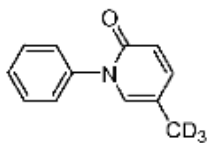
5 En otro aspecto, se encuentra el uso de un compuesto como se describe en la presente en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno en un animal en el que cual la fibrosis y/o infiltración de colágeno contribuyen a la patología y/o sintomatología del trastorno. En una
10 modalidad adicional, el trastorno es, de manera enunciativa, esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica, sarcoidosis, fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis, fibrosis pulmonar provocada por infección, fibrosis pulmonar inducida por asbesto, fibrosis
15 pulmonar inducida por sílice, fibrosis pulmonar inducida ambientalmente, fibrosis pulmonar inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por lupus, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, y neumonitis por hipersensibilidad, y/o cualquier trastorno mejorado mediante la modulación de la
20 fibrosis y/o la infiltración de colágeno en tejidos.

 En otro aspecto, se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



5 para el tratamiento de esclerosis sistémica,
fibrosis pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica,
fibrosis pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica,
sarcoidosis, fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis,
fibrosis pulmonar provocada por infección, fibrosis pulmonar
10 inducida por asbesto, fibrosis pulmonar inducida por sílice,
fibrosis pulmonar inducida ambientalmente, fibrosis pulmonar
inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por lupus,
fibrosis pulmonar inducida por fármacos, y neumonitis por
hipersensibilidad.

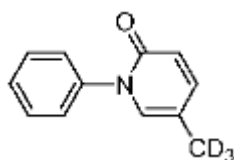
15 En otro aspecto, se describe en la presente el uso
de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



20

para el tratamiento de esclerosis sistémica.

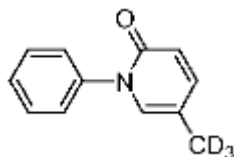
En otro aspecto, se describe en la presente el uso
de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



5 para el tratamiento de fibrosis pulmonar relacionada con esclerosis sistémica.

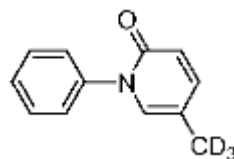
En otro aspecto, se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

10



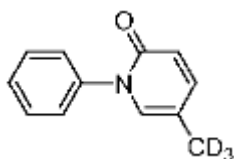
para el tratamiento de sarcoidosis.

En otro aspecto se describe en la presente el uso
15 de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



20 para el tratamiento de fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis.

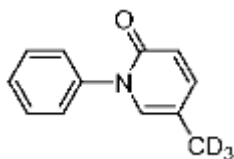
En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:



5 para el tratamiento de fibrosis pulmonar provocada por infección.

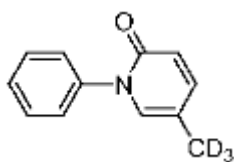
En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

10



para el tratamiento de fibrosis pulmonar inducida por asbesto.

15 En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

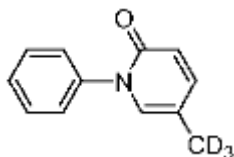


20

para el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por sílice.

En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

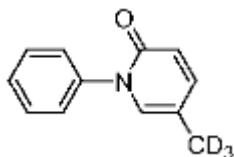
25



5 para el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida ambientalmente.

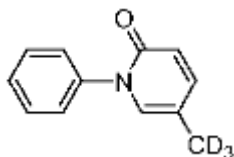
En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

10



para el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por radiación.

15 En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

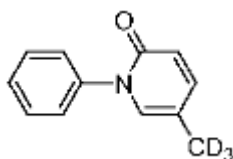


20

para el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por lupus.

En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

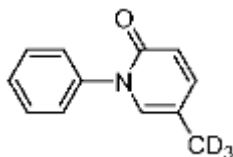
25



5 para el tratamiento de la fibrosis pulmonar inducida por fármacos.

En otro aspecto se describe en la presente el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural:

10



para el tratamiento de la neumonitis por hipersensibilidad.

15 En otro aspecto, se encuentran los procesos para preparar un compuesto como se describe en la presente como un inhibidor fibrótico y/o un modulador para infiltración de colágeno, y/u otros derivados farmacéuticamente aceptables, tales como derivados de profármaco, o isómeros individuales y
20 la mezcla de isómeros o enantiómeros de los mismos.

En otro aspecto, se encuentran los procesos para preparar un compuesto como se describe en la presente como un modulador de fibrosis y/o un modulador para la infiltración de colágenos.

También se describen en la presente los procesos para formular composiciones farmacéuticas con un compuesto descrito en la presente.

En ciertas modalidades la composición farmacéutica
5 comprende uno o más excipientes para controlar la liberación.

En otras modalidades la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes sin control de liberación.

En ciertas modalidades la composición farmacéutica
10 es adecuada para administración por infusión oral, parenteral, o intravenosa.

Todavía en otras modalidades la composición farmacéutica comprende una tableta, o cápsula.

En ciertas modalidades, los compuestos como se
15 describe en la presente se administran en una dosis de 0.5 miligramos a 1000 miligramos.

Todavía en modalidades adicionales, las composiciones farmacéuticas comprenden, además, otro agente terapéutico.

20 Todavía en otras modalidades el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de agentes que producen sepsis, antibacterianos, anti-micóticos, anti-coagulantes, trombolíticos, fármacos esteroideos, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), opioides, anestésicos,

bloqueadores de los canales cálcica, betabloqueantes, nitratos o nitritos, inhibidores ACE, estatinas, inhibidores para agregación de plaquetas, adenosina, digitoxina, agentes antiarrítmicos, fármacos simpaticomiméticos, inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), antagonistas de la enzima tromboxano, abridores de canales de potasio, inhibidores de trombina, inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del factor para activación de plaquetas (PAF) , agentes anti-plaquetas, inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor Xa, inhibidores de renina, inhibidores de endopeptidasa neutral (NEP), inhibidores de vasopepsidasa, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de escualeno sintetasa, filtrados, secuestrantes de ácido biliar, agentes anti-ateroscleróticos, inhibidores de MTP, activadores de canales de potasio, agentes alfa-PDE5, agentes beta-PDE5, diuréticos, agentes anti-diabéticos, agonistas de PPAR-gamma, antagonistas de la enzima mineralocorticoide, inhibidores de aP2, inhibidores de la proteína tirosina quinasa, anti-inflamatorios, antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, inmunodepresores, agentes anticáncer, agentes citotóxicos, antimetabolitos, inhibidores de farnesil-proteína transferasa, agentes hormonales, agentes disruptores de microtúbulos, agentes estabilizantes de microtúbulos,

inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de prenil-proteína transferasa, ciclosporinas, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), compuestos de oro, antalarmina, Z-338 y complejos para coordinación de platino.

5 Todavía en otras modalidades el agente terapéutico es un fármaco esteroideo.

 En modalidades adicionales el fármaco esteroideo se selecciona del grupo que consiste de aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol),
10 prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

 Todavía en otras modalidades, el agente terapéutico es un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

15 En modalidades adicionales, el agente anti-inflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en aceclofenaco, acemetacina, amoxiprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio y colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoracoxib, faislamina, fenbuteno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona,

20

naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindac, sulfinprazona, suprofeno, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina.

5 En otras modalidades, un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno en un sujeto comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en
10 la presente.

Todavía en otras modalidades el trastorno mediado fibrótico y/o el trastorno mediado por colágeno se selecciona del grupo que consiste de esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar relacionada con la esclerosis sistémica,
15 sarcoidosis, fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis, fibrosis pulmonar provocada por infección, fibrosis pulmonar inducida por asbesto, fibrosis pulmonar inducida por sílice, fibrosis pulmonar inducida ambientalmente, fibrosis pulmonar inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por lupus,
20 fibrosis pulmonar inducida por fármacos, y neumonitis por hipersensibilidad.

En otras modalidades el trastorno mediado fibrótico y/o el trastorno mediado por colágeno se pueden reducir, aliviar, o prevenir al modular la fibrosis.

En modalidades adicionales, el trastorno mediado fibrótico y/o el trastorno mediado por colágeno se pueden reducir, aliviar o prevenir al modular la infiltración de colágeno.

5 En otras modalidades el compuesto tiene al menos una de las siguientes propiedades:

 a) variación inter-individual disminuida en niveles en plasma del compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;

10 b) niveles en plasma promedio aumentados del compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;

 c) niveles en plasma promedio disminuidos de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación
15 del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;

 d) niveles en plasma promedio aumentados de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido
20 isotópicamente; y

 e) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento en el sujeto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

Todavía en modalidades adicionales, el compuesto tiene al menos dos de las siguientes propiedades:

a) variación inter-individual disminuida en los niveles en plasma del compuesto o un metabolito del mismo en
5 comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;

b) niveles en plasma promedio aumentados del compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;

c) niveles en plasma promedio disminuidos de al
10 menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;

d) niveles en plasma promedio aumentados de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación
15 del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente; y

e) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento en el sujeto por unidad de dosificación de la misma en comparación con el compuesto no enriquecido
20 isotópicamente.

En ciertas modalidades el compuesto tiene un metabolismo disminuido por al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresado polimórficamente en el sujeto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el

compuesto no enriquecido isotópicamente.

En otras modalidades la isoforma del citocromo P₄₅₀ se selecciona del grupo que consiste de CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

5 Todavía en otras modalidades el compuesto se caracterizan por una inhibición disminuida de al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o la monoamina oxidasa en el sujeto por unidad de dosificación del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

10 En ciertas modalidades la isoforma del citocromo P₄₅₀ o la monoamina oxidasa se selecciona del grupo que consiste de CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2,
15 CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B 1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51, MAOA, y MAOB.

20 En otras modalidades el método influye en el tratamiento del trastorno, mientras que reduce o elimina un cambio perjudicial en un punto final de la función hepatobiliar de diagnóstico, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

Todavía en otras modalidades el punto final de la función hepatobiliar de diagnóstico se selecciona del grupo que consiste de alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámica-pirúvica sérica ("SGPT"), aspartato
5 aminotransferasa ("AST", "SGOT"), proporciones de ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamyltranspeptidasa ("GGTP", " γ -GTP," "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática, ultrasonografía del hígado, barrido nuclear de
10 hígado, 5'-nucleotidasa y proteína de la sangre.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones y referencias citadas en la presente, incluyendo aquellas en la sección de antecedentes,
15 se incorporan expresamente en la presente como referencia en su totalidad. Sin embargo, con respecto a cualesquiera términos similares o idénticos encontrados en ambas publicaciones o referencias incorporadas y aquellos establecidos o definidos expresamente en este documento,
20 entonces aquellos términos, definiciones o significados establecidos expresamente en este documento deberán prevalecerán en todos los aspectos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Para facilitar la comprensión de la descripción establecida en la presente, mas adelante se definen una serie de términos. En general, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio en la química orgánica, química medicinal y farmacología descritos en la presente son aquellos bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención, en general tienen el mismo significado como se entiende comúnmente en la técnica a la cual pertenece esta descripción. En caso de que halla una pluralidad de definiciones para un término utilizado en la presente, predominarán aquellos en esta sección a menos que se establezca otra cosa.

En el sentido que se utiliza en la presente, las formas singulares "uno", "una" y "el" pueden hacer referencia a artículos plurales, a menos que se establezca específicamente otra cosa.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, de manera enunciativa, un primate (por ejemplo, un ser humanos, mono, chimpancé, gorila, y lo semejante), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, jerbos, hámsters, hurones, y lo semejante), lagomorfos, porcinos (por ejemplo,

cerdo, cerdo miniatura), equinos, caninos, felinos, y lo semejante. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente en la presente haciendo referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

5 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", se debe entender que incluyen aliviar o anular un trastorno; o aliviar o anular uno o más de los síntomas asociados con el trastorno; y/o aliviar o erradicar las causas del trastorno mismo.

10 Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de un trastorno; retrasar o impedir sus síntomas consiguientes; salvar a un sujeto de desarrollar un trastorno; y/o reducir un riesgo del sujeto de desarrollar un
15 trastorno.

 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, sea suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas del
20 trastorno que se está tratando. El termino "cantidad terapéuticamente efectiva" también se refiere a la cantidad de un compuesto que sea suficiente para producir la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o humano que se está buscando por un investigador, veterinario,

doctor en medicina o médico clínico .

El término “portador farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “portador fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un líquido o material de relleno sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante. Cada componente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para utilizarse en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesiva, u otros problemas o complicaciones, proporcional con una porción razonable de beneficio/riesgo. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^{ava} edición; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5^a edición; Rowe et al, Eds., The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3^a edición; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

El término “enriquecimiento con deuterio” se

refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición determinada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, el enriquecimiento con deuterio del 1% en una posición determinada significa que el 1% de las moléculas en una muestra determinada contiene deuterio en la posición específica. Debido a que la distribución de origen natural de deuterio es de aproximadamente 0.0156%, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado utilizando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente 0.0156%. El enriquecimiento con deuterio se puede determinar utilizando métodos analíticos convencionales, tales como espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

El término "es/son deuterio", cuando se utiliza para describir una posición determinada en una molécula tal como R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} o el símbolo "D", cuando se utiliza para representar una posición determinada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución de origen natural del deuterio. En una modalidad, el enriquecimiento con deuterio no es menor de aproximadamente 1%, en otra no menor de aproximadamente 5%, en otra no menor de aproximadamente 10%, en otra no menor de

aproximadamente 20%, en otra no menor de aproximadamente 50%, en otra no menor de aproximadamente 70%, en otra no menor de aproximadamente 80%, en otra no menor de aproximadamente 90%, o en otro no menor de aproximadamente 98% de deuterio en la
5 posición específica.

El término “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento en una posición determinada en una molécula en lugar del isótopo más prevalente del elemento.

10 El término “no enriquecido isotópicamente” se refiere a una molécula en la cual los porcentajes de diversos isótopos son sustancialmente los mismos que los porcentajes de origen natural.

Los términos “sustancialmente puro” y
15 “sustancialmente homogéneo” significan suficientemente homogéneo para aparecer libres de impurezas detectables fácilmente según se determine por métodos analíticos estándar, incluyendo, de manera enunciativa, cromatografía de capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida
20 de alta resolución (HPLC), resonancia magnética nuclear (NMR), y espectrometría de masas (MS); o suficientemente puro de tal forma que una purificación adicional podría no alterar detectablemente las propiedades físicas y químicas, o propiedades las biológicas y farmacológicas, tales como las

actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. En ciertas modalidades, “sustancialmente puro” o “sustancialmente homogéneo” se refiere a una recolección de moléculas, en donde al menos aproximadamente 50%, al menos
5 aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, o al menos aproximadamente 99.5% de las moléculas son un compuesto individual, incluyendo una mezcla racémica o un
10 estereoisómero individual de la misma, según se determina mediante métodos analíticos estándar.

El término “cerca de” o “aproximadamente” significa un error aceptable para un valor particular, que depende en parte de la forma en que se mide o determina el valor. En
15 ciertas modalidades, “cerca de” puede significar 1 o más desviaciones estándar.

Los términos “ingrediente activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto, que se administra, sólo o en combinación con uno o más excipientes y/o portadores
20 farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

Los términos “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterapéutico” se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un

sujeto para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno .

El término "trastorno", en el sentido que se utiliza en la presente, pretende ser en general sinónimo, y
5 se utiliza indistintamente con los términos "enfermedad", "síndrome" y "condición" (como en una condición médica), ya que todos reflejan una condición anormal del cuerpo o de una de sus partes que afecta el funcionamiento normal y se manifiesta típicamente al distinguir señales y síntomas.

10 El término "excipiente para controlar la liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o lugar de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación
15 inmediata convencional.

El término "excipiente para controlar la no liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal no incluya modificar la duración o lugar de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de dosificación en
20 comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

El término "grupo protector" o "grupo protector extraíble" se refiere a un grupo el cual, cuando se une a un grupo funcional, tal como el átomo de oxígeno de un grupo

hidroxilo o carboxilo o el átomo de nitrógeno de un grupo amino, evita que se presenten reacciones en ese grupo funcional, y que se pueda retirar mediante un paso químico o enzimático convencional para restablecer el grupo funcional

5 (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999).

El término “fibrosis” se refiere al desarrollo de tejido conectivo fibroso excesivo dentro de un órgano o tejido.

10 El término “infiltración de colágeno” se refiere al ingreso del colágeno de tejido conectivo en células o en la matriz extracelular alrededor de las células. Esto se presenta en órganos y tejidos de naturalmente y bajo circunstancias normales, aunque se puede presentar

15 exclusivamente y acompañar o provocar la enfermedad.

Los términos “fibrosis” e “infiltración de colágeno” no necesariamente son sinónimos aunque pueden, en ciertos contextos, utilizarse indistintamente.

Los términos “trastorno mediado por colágeno” se

20 refiere a un trastorno que se caracteriza por una infiltración de colágeno anormal o no deseada, que cuando se modifica la actividad de infiltración de colágeno, conduce a las respuestas deseadas, dependiendo de la ruta de administración y el resultado final deseado. Un trastorno

mediado por colágeno puede estar mediado completa o parcialmente a través de la modulación de la infiltración de colágeno. En particular, un trastorno mediado por colágeno es uno en el cual la modulación de la actividad de infiltración de colágeno da por resultado en algún efecto sobre el trastorno básico, por ejemplo, administrar un modulador para infiltración de colágeno da por resultado en alguna mejora en al menos alguno de los pacientes que serán tratados.

Los términos “trastorno mediado fibrótico” se refiere a un trastorno que se caracteriza por una actividad fibrótica anormal o no deseada, que cuando la actividad de fibrosis se modifica, conduce a las respuestas deseadas, dependiendo de la ruta de administración y resultado final deseado. Un trastorno mediado por fibrosis puede estar mediado completa o parcialmente a través de la modulación de la fibrosis. En particular, un trastorno mediado por fibrosis es uno en el cual la modulación de la actividad de la fibrosis da por resultado en algún efecto sobre el trastorno básico, por ejemplo, administrar un modulador de fibrosos da por resultado en alguna mejora en al menos algunos de los pacientes que serán tratados.

Los términos “modulador de fibrosis” o “modular la fibrosis” se debe entender que serán indistintos y harán referencia a la capacidad de un compuesto descrito en la

presente para alterar la presencia y/o cantidad de fibrosis. Un modulador de fibrosis puede aumentar la presencia o nivel de la fibrosis, puede aumentar o disminuir la presencia y/o la cantidad de fibrosis dependiendo de la concentración del compuesto expuesto al receptor adrenérgico, o puede disminuir la presencia y/o cantidad de fibrosis. Esta activación o inhibición puede ser contingente sobre la presencia de un caso específico, tal como la activación de una trayectoria para transducción de señal, y/o se puede manifestar únicamente en tipos celulares particulares.

Los términos “modulador para infiltración de colágeno” o “modular la infiltración de colágeno” se debe entender que serán indistintos y hacen referencia a la capacidad de un compuesto descrito en la presente para alterar la presencia y/o cantidad de la infiltración de colágeno. Un modulador de fibrosis puede aumentar la presencia o nivel de infiltración de colágeno, puede aumentar o disminuir la presencia y/o cantidad de la infiltración de colágeno dependiendo de la concentración del compuesto expuesto al receptor adrenérgico, o puede disminuir la presencia y/o cantidad de la infiltración de colágeno. Esta activación o inhibición puede ser contingente sobre la presencia de un caso específico, tal como la activación de una trayectoria para transducción de señal, y/o se puede

manifestar sólo en tipos celulares particulares.

Efecto del isótopo cinético de deuterio

En un intento para eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación, el cuerpo del animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas del citocromo P₄₅₀ o APP, esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para reaccionar y convertir estas sustancias extrañas a intermediarios más polares o metabolitos para excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos implican la oxidación del enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace ya sea carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C)_π. Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y agudos y a largo plazo sustancialmente diferentes con relación a los compuestos originales. Para la mayoría de fármacos, estas oxidaciones en general son rápidas y por último conducen a la administración de múltiples o altas dosis diarias.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción se pueden cuantificar mediante la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$, en donde E_{act} es la

energía de activación, T es la temperatura, R es la constante gaseosa molar, k es la constante de velocidad para la reacción, y A (el factor de frecuencia) es una constante específica para cada reacción que depende de la probabilidad de que las moléculas chocarán con la orientación correcta. La ecuación de Arrhenius establece que la fracción de moléculas que tengan demasiada energía para superar una barrera de energía, es decir, aquellas con energía al menos igual a la energía de activación, depende exponencialmente de la proporción de la energía de activación a la energía térmica (RT), la cantidad promedio de la energía térmica que poseen las moléculas a una cierta temperatura.

El estado de transición en una reacción en un estado de vida corta (en el orden de 10^{-14} seg.) a lo largo de la trayectoria de reacción durante la cual se han estirado a su límite los enlaces adicionales. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía requerida para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Las reacciones que implican múltiples pasos necesariamente tendrán una serie de estados de transición, y en estos casos, la energía de activación para la reacción es igual a la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición más inestable. Una vez que se alcanza el estado de transición, las moléculas ya sea se pueden revertir, formando

así los reactivos originales, o los nuevos enlaces dan lugar a los productos. Esta dicotomía es posible debido a que ambas trayectorias, directa e inversa, dan por resultado en la liberación de energía. Un catalizador facilita un proceso de
5 reacción al disminuir la energía de activación que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos que reducen la energía necesaria hasta alcanzar un estado de transición particular.

Un enlace carbono-hidrógeno por naturaleza es un
10 enlace químico covalente. Este enlace se forma cuando dos átomos de similar electronegatividad comparten algunos de sus electrones de valencia, creando con esto una fuerza que mantiene los átomos juntos. Esta fuerza o fuerza de adherencia se puede cuantificar y se expresa en unidades de
15 energía, y como tal, los enlaces covalentes entre diversos átomos se pueden clasificar de acuerdo con la forma en que la energía se deba aplicar al enlace para romper el enlace o separar las dos átomos.

La fuerza de adhesión es directamente proporcional
20 al valor absoluto de la energía vibratoria en estado base del enlace. Esta energía vibratoria que también se conoce como la energía vibratoria de punto cero, depende de la masa de los átomos que forman el enlace. El valor absoluto de la energía vibratoria de punto cero aumenta a media que aumenta la masa

de uno o ambos de los átomos que constituyen el enlace. Debido a que el deuterio (D) es dos veces más masivo que el hidrógeno (H), se desprende que un enlace C-D es más fuerte que el enlace C-H correspondiente. Los compuestos con enlaces C-D con frecuencia son indeterminadamente estables en H_2O , y se han utilizado ampliamente para estudios isotópicos. Si se rompe un enlace C-H durante un paso para determinación de velocidad en una reacción química (es decir, el paso con la mayor energía en estado de transición), entonces sustituir un átomo de deuterio por ese átomo de hidrógeno provocará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se detendrá. Este fenómeno se conoce como el Efecto del Isótopo Cinético de deuterio (DKIE) y puede variar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a números muy grandes, tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta, o más veces menor cuando se sustituye el deuterio por hidrógeno. Altos valores de DKIE pueden ser debido en parte a un fenómeno conocido como tunelización, que es una secuencia del principio de incertidumbre. La tunelización se atribuye al tamaño pequeño de un átomo de hidrógeno, y se presenta debido a que los estados de transición que implican un protón algunas veces se pueden formar en ausencia de la energía de activación requerida. Un deuterio es mayor y estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de experimentar este

fenómeno. La sustitución de hidrógeno por tritio da por resultado en un enlace todavía más fuerte que el deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente mayores.

En 1932 se descubrió por Urey, el deuterio (D) es
5 un isótopo de hidrógeno estable y no radiactivo. Fue el primer isótopo que se separó de su elemento en forma pura y es dos veces tan masivo como el hidrógeno, y constituye aproximadamente el 0.02% de la masa total de hidrógeno (en este sentido de uso, todos los isótopos de hidrógeno) en la
10 tierra. Cuando se unen dos átomos de deuterio con un átomo de oxígeno, se forma óxido de deuterio (D_2O o "agua pesada"). D_2O tiene el aspecto y sabe similar a H_2O , aunque tiene diferentes propiedades físicas. Hierve a $101.41^{\circ}C$ y se congela a $3.79^{\circ}C$. Su capacidad térmica, calor de fusión,
15 calor de vaporización, y entropía, todos son superiores a H_2O . También es más viscoso y no es un solvente tan poderoso como H_2O .

Cuando la D_2O se proporciona a roedores, se absorbe fácilmente y alcanza un nivel de equilibrio que usualmente es
20 de aproximadamente ochenta por ciento de la concentración de lo que se consumió. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando 0% hasta tanto como 15% del agua corporal se ha remplazado por D_2O , los animales son sanos, pero incapaces de ganar peso lo que

respecta al grupo control (no tratado). Cuando entre aproximadamente 15% hasta aproximadamente 20% del agua corporal se la reemplazado con D_2O , los animales se ponen agitados. Cuando entre aproximadamente 20% hasta 5 aproximadamente 25% del agua corporal se ha reemplazado con D_2O , los animales están tan agitados que entran en frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Aparecen lesiones en la piel, úlceras en las patas y hocicos, y necrosis de las colas. Los animales también se hacen muy agresivos; los 10 machos se tornan casi incontrolables. Cuando aproximadamente el 30%, del agua corporal se ha reemplazado con D_2O , los animales se niegan a comer y quedan en estado de coma. Su peso corporal cae considerablemente y sus velocidades metabólicas caen muy por debajo de lo normal, con la muerte 15 que se presenta entre aproximadamente 30 hasta aproximadamente 35% de reemplazo D_2O . Los efectos son reversibles a menos que más del treinta por ciento del peso corporal anterior se haya perdido debido a la D_2O . Los estudios también han mostrado que el uso de D_2O puede 20 retrasar el crecimiento de células cancerosas y mejorar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

El tritio (T) es un isótopo radiactivo del hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofarmacéuticos. La mezcla de

tritio con un átomo de fósforo proporciona una fuente continua de luz, una técnica que comúnmente se utiliza en relojes de pulsera, brújulas, rifles con mira telescópica y señales de salida. Se descubrió por Rutherford, Oliphant and
5 Harteck en 1934, y se produce naturalmente en la atmósfera superior cuando los rayos cósmicos reaccionan con moléculas de H_2 . El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cerca de 3. Es de origen natural en el ambiente en concentraciones muy
10 bajas, más comúnmente encontrado como T_2O , un líquido incoloro e inodoro. El tritio se deteriora lentamente (vida media = 12.3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el peligro principal asociado con este
15 isótopo, incluso se debe ingerir en grandes cantidades para presentar un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se puede consumir una menor cantidad de tritio antes de que alcance un nivel peligroso.

La deuteración de medicamentos para mejorar los
20 perfiles farmacocinéticos (PK), farmacodinámicos (PD), y de toxicidad, se ha demostrado anteriormente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, el DKIE se utilizó para disminuir la hepatotoxicidad de halotano al limitar presuntamente la producción de especies reactivas tales como cloruro de

trifluoroacetilo.

Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a conmutación metabólica lo cual
5 incluso puede dar lugar a un intermediario oxidativo con una constante de disociación más rápida a partir de una enzima fase I de activación (por ejemplo, el citocromo P₄₅₀ 3A4). El concepto de conmutación metabólica afirma que los xenógenos, cuando se secuestran por enzimas fase I, pueden unirse
10 transitoriamente y volver a unirse en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis se apoya por el tamaño relativamente enorme de las bolsas de unión en muchas enzimas Fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones
15 metabólicas. La conmutación metabólica puede conducir potencialmente a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como metabolitos totalmente nuevos. Este perfil de metabolitos nuevos puede impartir más o menos toxicidad. Estas deficiencias no son evidentes y por lo tanto
20 no se pueden producir de manera suficiente *a priori*, para cualquier clase de fármaco.

Derivados deuterados de piridinona

Pirfenidona es un modulador de fibrosis a base de

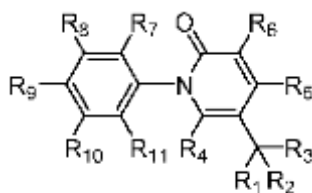
piridinona sustituida y/o un modulador para infiltración colágeno. Los enlaces carbono-hidrógeno de pirfenidona contienen una distribución de origen natural de isótopos de hidrógeno, a saber, ^1H o protio (aproximadamente 99.9844%), ^2H o deuterio (aproximadamente 0.0156%), y ^3H o tritio (en la variación entre aproximadamente 0.5 y 67 átomos de tritio por 10^{18} átomos de protio). Los niveles aumentados de la incorporación de deuterio pueden producir un Efecto Isotópico Cinético Detectable (KIE) que podría afectar los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de estos moduladores de fibrosis y/o moduladores para infiltración de colágeno en comparación con el compuesto que tenga niveles de origen natural de deuterio.

Pirfenidona probablemente se metaboliza en humanos al oxidar el grupo metilo. Otros sitios en la molécula también pueden experimentar transformaciones que conducen a una farmacología/toxicología todavía desconocidas. Limitar la producción de estos metabolitos tiene el potencial de disminuir el peligro de la administración de estos fármacos e incluso puede permitir una dosificación aumentada y una eficacia aumentada concomitante. Todas estas transformaciones se pueden presentar a través de enzimas expresadas polimórficamente, empeorando así la variabilidad entre pacientes. Además, trastornos, tales como, la esclerosis

múltiple, se tratan mejor cuando al sujeto se le medica a toda hora durante un periodo de tiempo prolongado. Por todas las razones anteriores, existe una fuerte probabilidad de que una medicina de vida media mayor disminuirá estos problemas con mayor eficacia y ahorros en costo.

Se pueden utilizar diversos patrones de deuteración para a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, b) aumentar la vida media del fármaco original, c) disminuir el número de dosis necesarias para alcanzar un efecto deseado, d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para alcanzar un efecto deseado, e) aumentar la formación de metabolitos activos, si es que se forman, y/o f) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o crear un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para un paciente polimedicado, ya sea que la polimedicación sea intencional o no. El procedimiento de deuteración tiene un fuerte potencial para disminuir el metabolismo vía diversos mecanismos oxidativos y de racemización.

En un aspecto, se describe en la presente un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



(I)

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; en donde:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno y deuterio; y
5 al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} es deuterio; y cuando R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son deuterio, entonces al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es deuterio.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_1 , R_2 ,
10 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} independientemente tiene enriquecimiento con deuterio no menor de aproximadamente 1%, no menor de aproximadamente 5%, no menor de aproximadamente 10%, no menor de aproximadamente 20%, no menor de aproximadamente 50%, no menor de aproximadamente 70%, no
15 menor de aproximadamente 80%, no menor de aproximadamente 90%, o no menor de aproximadamente 98%.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 es deuterio.

Todavía en otra modalidad, R_1 , R_2 , y R_3 son
20 deuterio.

Todavía en otra modalidad, R_4 es deuterio.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_5 y R_6 es deuterio.

Todavía en otra modalidad, R_5 y R_6 son deuterio.

Todavía en otra modalidad, R_5 y R_6 son deuterio; y al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} , es deuterio.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_7 , R_8 ,
5 R_9 , R_{10} , y R_{11} es deuterio.

Todavía en otra modalidad, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son deuterio.

Todavía en otra modalidad, R_7 , R_8 , y R_9 son deuterio, y al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , y R_{11}
10 es deuterio.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_1 , R_2 , y R_3 es deuterio; y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son hidrógeno.

Todavía en otra modalidad más, R_1 , R_2 , y R_3 son
15 deuterio; y R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son hidrógeno.

Todavía en otra modalidad, R_4 es deuterio; y R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son hidrógeno.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_5 y R_6 es deuterio; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son
20 hidrógeno.

Todavía en otra modalidad, R_5 y R_6 son deuterio; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son hidrógeno.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 es deuterio; y R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son

hidrógeno.

Todavía en otra modalidad más, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son deuterio; y R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son hidrógeno.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_7 , R_9 ,
 5 R_8 , R_{10} , y R_{11} es deuterio; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son hidrógeno.

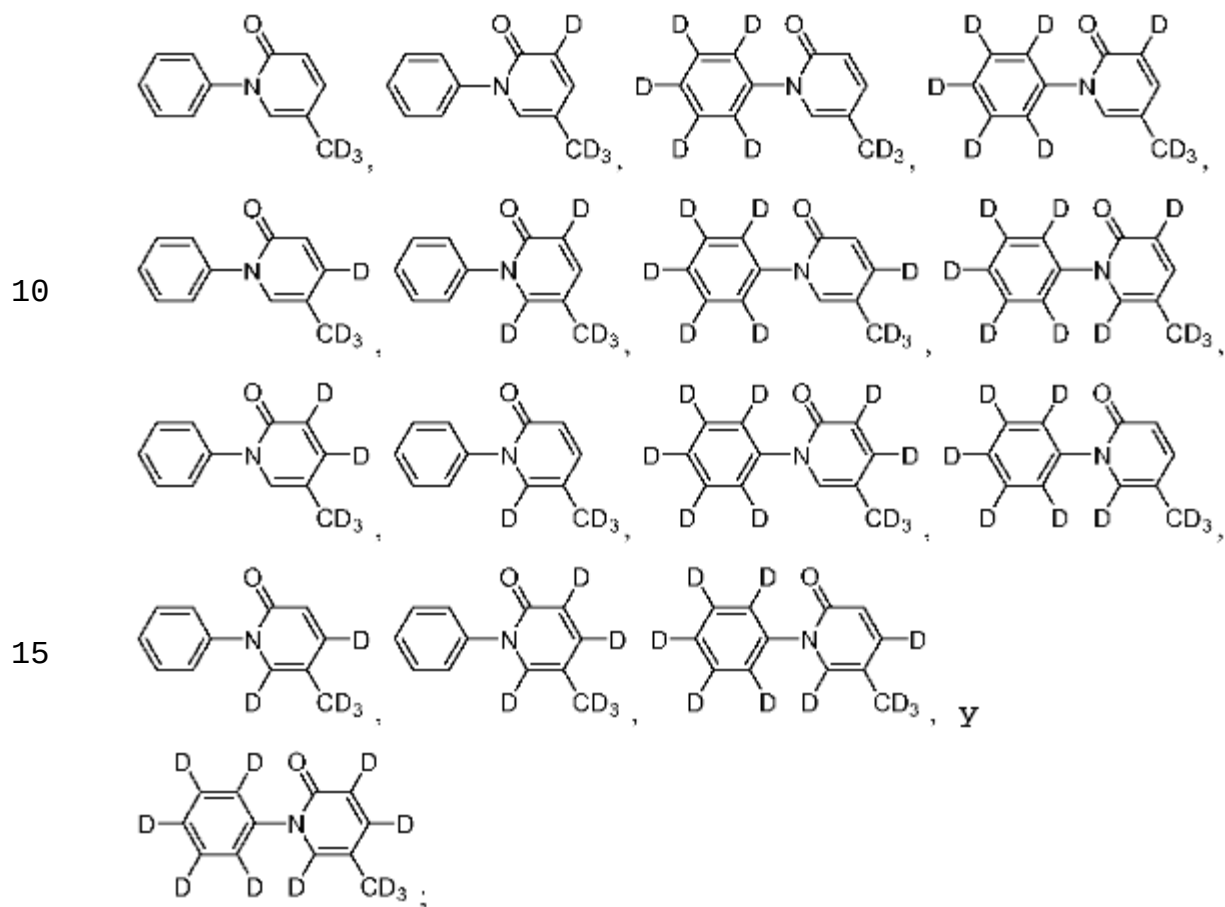
Todavía en otra modalidad, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} son deuterio; y al menos uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 es deuterio.

10 En otras modalidades, R_1 es hidrógeno. Todavía en otras modalidades, R_2 es hidrógeno. Todavía en otras modalidades, R_3 es hidrógeno. Todavía en otras modalidades, R_4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5 es hidrógeno. Todavía en otras modalidades, R_6 es hidrógeno. Todavía en
 15 otras modalidades, R_7 es hidrógeno. Todavía en otras modalidades, R_8 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_9 es hidrógeno. En otras modalidades, R_{10} es hidrógeno. Todavía en otras modalidades, R_{11} es hidrógeno.

En otras modalidades, R_1 es deuterio. Todavía en
 20 otras modalidades, R_2 es deuterio. Todavía en otras modalidades, R_3 es deuterio. Todavía en otras modalidades, R_4 es deuterio. En algunas modalidades, R_5 es deuterio. Todavía en otras modalidades, R_6 es deuterio. Todavía en otras modalidades, R_7 es deuterio. Todavía en otras modalidades, R_8

es deuterio. En algunas modalidades, R_9 es deuterio. En otras modalidades, R_{10} es deuterio. Todavía en otras modalidades, R_{11} es deuterio.

Todavía en otra modalidad, el compuesto de la
5 Fórmula I se selecciona del grupo que consiste de:

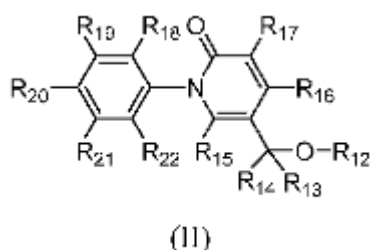


o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, al menos una de las posiciones representadas como D independientemente tiene enriquecimiento con deuterio no menor de aproximadamente 1%, no menor de

aproximadamente 5%, no menor de aproximadamente 10%, no menor de aproximadamente 20%, no menor de aproximadamente 50%, no menor de aproximadamente 70%, no menor de aproximadamente 80%, no menor de aproximadamente 90%, o no menor de aproximadamente 98%.

En un aspecto, se describe en la presente un compuesto que tiene la fórmula estructural II:



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; en donde:

R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , y R_{22} se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} y R_{22} es deuterio.

Todavía en otra modalidad, al menos uno de R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , y R_{22} independientemente tiene enriquecimiento con deuterio no menor de aproximadamente 1%, no menor de aproximadamente 5%, no menor de aproximadamente 10%, no menor de aproximadamente 20%, no menor de aproximadamente 50%, no menor de aproximadamente 70%, no

Todavía en otra modalidad, el compuesto de la

5 Fórmula I se selecciona del grupo que consiste de:



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra modalidad, al menos una de las posiciones representadas como *D* independientemente tiene enriquecimiento con deuterio no menor de aproximadamente 1%, no menor de aproximadamente 5%, no menor de aproximadamente 10%, no menor de aproximadamente 20%, no menor de aproximadamente 50%, no menor de aproximadamente 70%, no menor de aproximadamente 80%, no menor de aproximadamente 90%, o no menor de aproximadamente 98%.

En una modalidad adicional, el compuesto es sustancialmente un enantiómero sencillo, una mezcla de aproximadamente 90% o más en peso del (-)-enantiómero y aproximadamente 10% o menos en peso del (+)-enantiómero, una mezcla de aproximadamente 90% o más en peso del (+)-enantiómero y aproximadamente 10% o menos en peso del (-)-enantiómero, sustancialmente un diastereómero individual o una mezcla de aproximadamente 90% o más en peso de un diastereómero individual y aproximadamente 10% o menos en peso de cualquier otro diastereoisómero.

En ciertas modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 60% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 40% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas

modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 70% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 30% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas

5 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 80% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 20% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas

10 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 90% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 10% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas

15 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 95% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 5% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto. En ciertas

20 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 99% o más en peso del (-)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 1% o menos en peso del (+)-enantiómero del compuesto.

En ciertas modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 60% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 40% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas

modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 70% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 30% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas

5 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 80% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 20% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas

10 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 90% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 10% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas

15 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 95% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 5% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto. En ciertas

20 modalidades, el compuesto como se describe en la presente contiene aproximadamente 99% o más en peso del (+)-enantiómero del compuesto y aproximadamente 1% o menos en peso del (-)-enantiómero del compuesto.

El compuesto deuterado, como se describe en la presente también puede contener isótopos menos prevalentes para otros elementos, incluyendo, de manera enunciativa, ^{13}C o ^{14}C para carbono, ^{15}N para nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O para oxígeno.

En una modalidad, los compuestos deuterados descritos en la presente mantienen los aspectos benéficos de las moléculas no enriquecidas isotópicamente correspondientes mientras que aumentan sustancialmente la dosis máxima tolerada, disminuyendo la toxicidad, aumentando la vida media ($T_{1/2}$), disminuyendo la concentración máxima en plasma (C_{max}) de la dosis eficaz mínima (MED), disminuyendo la dosis eficaz y disminuyendo así la toxicidad no relacionada con el mecanismo y/o disminuyendo la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

El hidrógeno isotópico se puede introducir en un compuesto de un compuesto descrito en la presente, como se describe en la presente, mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados, con lo cual se pre-determinan las velocidades de incorporación; y/o mediante técnicas de intercambio, en donde las velocidades de incorporación se determinan mediante condiciones de equilibrio, y pueden ser ligeramente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas sintéticas, donde se inserta directa y específicamente tritio o deuterio mediante reactivos tritiados o deuterados del contenido isotópico conocido, puede proporcionar alta abundancia de tritio o deuterio, aunque pueden estar limitadas por la química requerida. Además, la molécula que será marcada se puede cambiar,

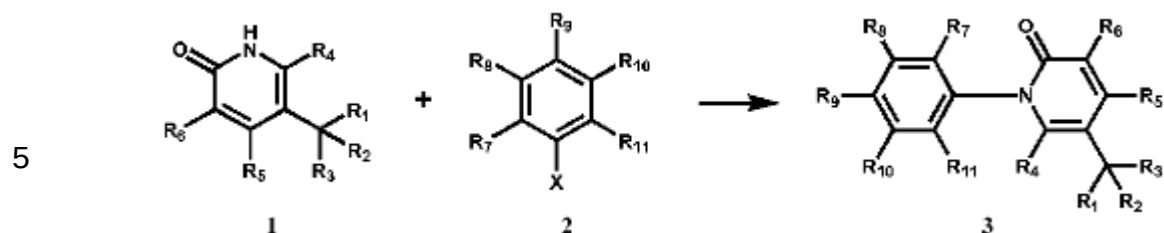
dependiendo de la gravedad de la reacción sintética empleada. Por otro lado, las técnicas de intercambio, pueden proporcionar una menor incorporación de tritio o deuterio, con frecuencia con el isótopo que será distribuido sobre
5 muchos sitios en la molécula, aunque ofrecen la ventaja de que no requieren pasos sintéticos por separado y hay menos probabilidad de romper la estructura de la molécula que será marcada.

Los compuestos, como se describen en la presente se
10 pueden preparar mediante métodos conocidos para alguien con experiencia en la técnica y modificaciones de rutina de los mismos, y/o seguir procedimientos similares a aquellos descritos en la sección de Ejemplos en la presente y modificaciones de rutina de los mismos, y/o los
15 procedimientos encontrados en Esaki et al Tetrahedron 2006, 62, 10954-10961, Smith et al Organic Syntheses 2002, 78, 51-56, la US 3,974,281 y la W02003/014087, y las referencias citadas en la presente y modificaciones de rutina de las mismas. Los compuestos, como se describen en la presente
20 también se pueden preparar como se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y modificaciones de rutinarias de los mismos.

Por ejemplo, ciertos compuestos como se describe en la presente se pueden preparar como se muestra en los

Esquemas 1 y 2.

Esquema 1



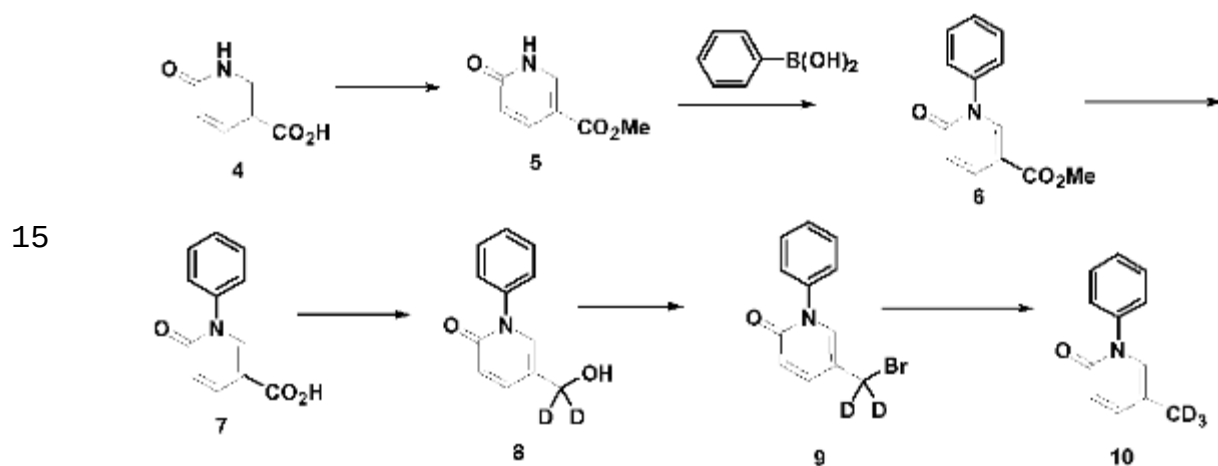
La aminopiridona 1, cuando se trató con una base, tal como carbonato de potasio, y en presencia de un reactivo
10 que contiene cobre, tal como polvo de cobre, reacciona con benceno 2 (en donde X es ya sea bromo o yodo) a una temperatura elevada con o sin solvente para producir la N-aril piridinona 3 de la Fórmula 1.

El deuterio se incorpora en diferentes posiciones
15 sintéticamente, de acuerdo con los procedimientos sintéticos, como se muestra en el Esquema 1, al utilizar intermediarios deuterados adecuados. Por ejemplo, para introducir deuterio en las posiciones R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆, se puede utilizar 2-hidroxi-5-picolina con las sustituciones de deuterio
20 correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, se puede utilizar el halobenceno adecuado con las sustituciones de deuterio correspondientes. Estos intermediarios deuterados están ya sea disponibles comercialmente, o se preparan

mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o siguiendo procedimientos similares a aquellos descritos en la sección de Ejemplos en la presente y modificaciones de rutina de los mismos.

El deuterio también se puede incorporar a diversas posiciones que tengan un protón intercambiable vía un intercambio de equilibrio con protones-deuterio. Estos protones se pueden reemplazar con deuterio selectivamente o no selectivamente a través de un método de intercambio de protones-deuterio conocido en la técnica.

Esquema 2



El ácido 6-hidroxinicotínico (4) reacciona con cloruro de tionilo y metanol para proporcionar metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (5), que se acopla con ácido fenilborónico en presencia de acetato de cobre (II) monohidrato, piridina y tamices moleculares en diclorometano

para proporcionar el metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato (6). El compuesto 6 se hidroliza con hidróxido de litio monohidrato en agua con tetrahidrofurano, para proporcionar el ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico 7. El ácido 7 reacciona con cloroformiato de isobutilo en presencia de N-metilmorfolina en tetrahidrofurano para proporcionar un anhídrido mezclado que se reduce con borodeuterio de sodio en tetrahidrofurano para proporcionar la d₂-5-(hidroximetil)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona (8). El compuesto 8 se convierte a d₂-5-bromometil-1-fenil-1H-piridin-2-ona (9) mediante reacción con tribromuro de fósforo en diclorometano. El bromuro 9 se reduce con deuterido de litio-aluminio para proporcionar la d₃-5-(metil)-L-fenilpiridin-2(1H)-ona (10) de la fórmula (I).

Se debe entender que los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros quirales, ejes quirales, y/o planos quirales, como se describe en "Stereochemistry of Carbon Compounds" Eliel and Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190. Estos centros quirales, ejes quirales y planos quirales pueden estar ya sea en la configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos.

Otro método para caracterizar una composición que contiene un compuesto que tiene al menos un centro quiral es

mediante el efecto de la composición de un haz de luz polarizada. Cuando un haz de luz polarizada plana se hace pasar a través de una solución de un compuesto quiral, el plano de polarización de la luz que emerge se hace girar con relación al plano original. Este fenómeno se conoce como actividad óptica, y los compuestos que hacen girar el plano de luz polarizada se dice que serán ópticamente activos. Un enantiómero de un compuesto hará girar el haz de luz polarizada en una dirección, y el otro enantiómero hará girar el haz de luz en la dirección opuesta. El enantiómero que hace girar la luz polarizada en la dirección dextrogira es el (+) enantiómero, y el enantiómero que hace girar la luz polarizada en la dirección levógira es el (-) enantiómero. Dentro del alcance de las composiciones descritas en la presente se incluyen las composiciones que contienen entre 0 y 100% del (+) y/o (-) enantiómero de los compuestos descritos en la presente.

Cuando un compuesto como se describe en la presente contiene un grupo alqueno o alquenoileno, el compuesto puede existir como una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles vía una barrera de baja energía, el compuesto descrito en la presente puede existir como un tautómero simple o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomería

protónico en el compuesto descrito en la presente que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima; o el denominado tautomerismo de valencias en el compuesto que contiene una porción aromática. Se desprende que un compuesto
5 simple puede exhibir más de un tipo de isomerismos.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser enantioméricamente puros, tales como el enantiómero simple o un diastereómero simple, o ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica, o
10 una mezcla diastereomérica. Como tales, un experto en la técnica reconocerá que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para los compuestos que experimentan epimerización *in vivo*, a la administración del compuesto en su forma (S). Las técnicas convencionales para
15 la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato utilizando, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereomérica o derivatización en
20 aductos diastereoméricos seguidos por separación.

Cuando el compuesto descrito en la presente contiene una porción ácida o básica, también se puede describir como una sal farmacéuticamente aceptable (Véase, Berge et al, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; and "Handbook of

Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stah and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

Los ácidos adecuados para utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de manera enunciativa, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido capríco, ácido caprílico, ácido cinnamico, ácido cítrico, ácido ciclamico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hippúrico, ácido hidrobromico, ácido hidroclicórico, ácido hidroiódico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laurico, ácido maleico, ácido (-)-L-malico, ácido malonico, ácido ($\pm$)-DL-mandelico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotinico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orotico, ácido

oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebásico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tannico, 5 ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

Las bases adecuadas para utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, de manera enunciativa, bases inorgánicas, tales como 10 hidróxido de magnesio, hidróxido cálcica, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido sódico; y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas, primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, entre los que se incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, 15 deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)morfolina, metilamina, 20 piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil) -1,3-propandiol, y trometamina.

El compuesto como se describe en la presente también se puede designar como un profármaco, que es un derivado funcional de los compuestos como se describe en la presente y se puede convertir fácilmente en el compuesto original *in vivo*. Los profármacos con frecuencia son útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el compuesto original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas con respecto al compuesto original. Un profármaco se puede convertir en el fármaco original mediante diversos mecanismos, entre los que se incluyen procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase, Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287; Pauletti et al, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asgharnejad in "Transport Processes in

Pharmaceutical Systems," Amidon et al, Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant et al, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38; Fleisher et al, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130; Fleisher et al, *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381; Farquhar et al, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325; Freeman et al, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59; Gangwar et al, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273; Stella et al, *Drugs* **1985**, 29, 455-73; Tan et al, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80; Waller et al, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, 28, 497-507.

Composición Farmacéutica

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en

la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo, combinado con un vehículo, portador diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos; en combinación con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada, que comprenden un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o portadores para controlar la liberación como se describe en la presente. Los vehículos para dosificación de liberación modificada adecuados incluyen, de manera enunciativa, dispositivos de matriz hidrofílica o hidrofóbica, recubrimientos con capa de separación solubles en agua, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos de multi-partículas, y combinaciones de los mismos. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o portadores sin controlar la liberación.

Además se describen en la presente composiciones farmacéuticas en forma de dosificación recubiertas entéricas, que comprenden un compuesto como se describe en la presente,

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o portadores para controlar la liberación para utilizarse en una forma de dosificación recubierta entérica. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o portadores que no controlen la liberación.

Además se describen en la presente composiciones farmacéuticas en formas de dosificación efervescente, que comprenden un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o portadores para controlar la liberación para utilizarse en una forma de dosificación efervescente. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o portadores que no controlen la liberación.

Adicionalmente se describen composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación que tenga un componente de liberación instantánea y al menos un componente de liberación retardada, y sea capaz de proporcionar una liberación discontinua del compuesto en la forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo de 0.1 hasta 24 horas. Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o

más de excipientes o portadores para controlar la liberación y que no controlen la liberación, tales como aquellos excipientes o portadores adecuados para una membrana semipermeable que se pueda desbaratar así como sustancias
5 hinchables.

También se describen en la presente composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación para administración oral a un sujeto, que comprenden un compuesto como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable, solvato o profármaco del mismo; y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, encerrados en una capa reactiva intermedia que comprende un material estratificado polimérico resistente a jugos gástricos y parcialmente neutralizado con álcali y que tenga
15 capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente a jugos gástricos.

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 hasta
20 aproximadamente 500 mg, aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg,

aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg,
aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg,
aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más
compuestos como se describe en la presente en la forma de
5 tabletas de liberación inmediata recubiertas con película
para administración oral. Las composiciones farmacéuticas
comprenden, además, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa,
croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa
microcristalina, povidona, almidón pregelatinizado,
10 propilenglicol, dióxido de silicio, ácido sórbico, monooleato
de sorbitán, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, y
vainillina.

Se proporcionan en la presente composiciones
farmacéuticas que comprenden entre aproximadamente 0.1 hasta
15 aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 hasta
aproximadamente 500 mg, aproximadamente 2 hasta
aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente
10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg,
aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg,
20 aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg,
aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg,
aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg,
aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más
compuestos como se describe en la presente en la forma de

tabletas de liberación inmediata recubiertas con película para administración oral. Las composiciones farmacéuticas comprenden, además, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, propilenglicol, ácido sórbico, monooleato de sorbitán, dióxido de titanio y vainillina.

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 2 hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos como se describe en la presente en la forma de tabletas de liberación prolongada recubiertas con película para administración oral. Las composiciones farmacéuticas comprenden además polímeros celulósicos, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, propilenglicol, ácido sórbico, monooleato de sorbitán, talco, dióxido de titanio y

vainillina.

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 hasta 5 aproximadamente 500 mg, aproximadamente 2 hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, 10 aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos como se describe en la presente en la forma de gránulos para suspensión oral. Las composiciones 15 farmacéuticas comprenden, además, carbómero, aceite de ricino, ácido cítrico, ftalato de hipromelosa, maltodextrina, sorbato de potasio, povidona, dióxido de silicio, sacarosa, goma xantano, dióxido de titanio y sabor a ponche de frutas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la 20 presente se pueden describir en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, en el sentido que se utiliza en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para administración a sujetos humanos y animales y

empacadas individualmente como se sabe en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de los ingredientes activos, suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, junto con los portadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen ampollitas, jeringas y tabletas y cápsulas empacadas individualmente. Las formas de dosificación unitaria se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas idénticas de dosificación unitaria empacadas en un solo recipiente que se administrarán en forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de formas de dosificación múltiples incluyen viales, botellas de tabletas o cápsulas o botellas de pintas o galones.

El compuesto, como se describe en la presente, se pueden administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos descritos en la presente, uno o más de otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente se pueden formular en diversas formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación retardada, extendida, prolongada, sostenida,

pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en este campo (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al, Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar una vez o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se debe entender que la dosificación y duración precisas de tratamiento pueden variar con la edad, peso y condición del paciente que será tratado, y se pueden determinar empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación a partir de una prueba *in vivo* o *in vitro* o datos de diagnóstico. Se debe entender además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar sobre el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de quien está administrando o supervisando la administración de las formulaciones.

En el caso donde la condición del paciente no mejore, con la discreción del doctor la administración de los compuestos se pueden administrar crónicamente, es decir,

durante un período de tiempo prolongado, incluyendo en todo lo que dure la vida del paciente para mejorar o de otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

5 En el caso donde el estado del paciente mejore, con la discreción del doctor la administración de los compuestos se puede suspender continua o temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, “vacaciones del medicamento”).

10 Una vez que se ha presentado la mejora de las condiciones del paciente, si es necesario se administrará una dosis de mantenimiento. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, como una función de los síntomas, a un nivel en el cual se conserve la enfermedad, trastorno o condición mejorados. Sin
15 embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente sobre una base a largo plazo con cualquier recurrencia de los síntomas.

A. Administración oral

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular en formas de dosificación sólidas, semisólidas, o líquidas para administración oral. En el sentido como se utiliza en la presente, la administración oral también incluye administración bucal, lingual y

sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, de manera enunciativa, tabletas, cápsulas, píldoras, trociscos, rombos, pastillas, sellos, comprimidos, goma de mascar medicada, gránulos, polvos a granel, polvos o
5 gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, pulverizaciones, elixires y jarabes. Además del ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables,
10 incluyendo, de manera enunciativa, aglutinantes, materiales de relleno, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, agentes deslizantes, colorantes, inhibidores para liberación de tinte, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

15 Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a una tableta para asegurar que la tableta se conserve intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, de manera enunciativa, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa y
20 almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como, sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo Irlandés, goma Panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol,

carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactan alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa
5 sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como, AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Los materiales de
10 relleno adecuados incluyen, de manera enunciativa, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o material de relleno puede estar presente entre
15 aproximadamente 50 hasta aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente.

Los diluyentes adecuados incluyen, de manera enunciativa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol,
20 cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permitan la disgregación en la boca mediante masticado.

Estas tabletas comprimidas se pueden utilizar como tabletas masticables.

Los disgregantes adecuados incluyen, de manera enunciativa, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa cítrica; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tales como glicolato de almidón de sodio; polacrilina potásica; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca, y almidón pregelatinizado; arcillas; alginas; y mezclas de los mismos. La cantidad de desintegrantes en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente varía con el tipo de formulación, y es fácilmente perceptible para aquellos con experiencia normal en la técnica. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden contener ente aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 15% o ente aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

Los lubricantes adecuados incluyen, de manera enunciativa, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol;

manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodium; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden contener entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

Los agentes deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. de Boston, MA), y talco libre de asbesto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los tintes FD&C solubles en agua, aprobados, certificados, y tintes FD&C insolubles en agua suspendidos en alúmina hidratada, y lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación mediante la adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, dando por resultado en una forma insoluble del tinte. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de

compuestos que producen una sensación placentera de sabor, tal como, menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitán 80 (Tween® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los conservadores incluyen glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaureato de dietilenglicol y lauriléter de polioxietileno. Los solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos portadores y

excipientes pueden servir para diversas funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular como tabletas comprimidas, triturados para tabletas, pastillas masticables, tabletas para disolución rápida, múltiples tabletas comprimidas o tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con azúcar, o recubiertas con película. Las tabletas recubiertas entéricas son tabletas comprimidas recubiertas con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago, pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los recubrimientos entérico incluyen, de manera enunciativa, ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, laca, laca con amoníaco, y ftalatos de acetato de celulosa. Las tabletas recubiertas con azúcar son tabletas comprimidas rodeadas por un recubrimiento de azúcar, que puede ser benéfico para cubrir sabores u olores inaceptables y para proteger a las tabletas de la oxidación. Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que están cubiertas con una capa fina o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, de manera enunciativa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El

recubrimiento de película imparte las mismas características generales de un recubrimiento con azúcar. Las múltiples tabletas comprimidas son tabletas comprimidas producidas por más de un ciclo de compresión, incluyendo tabletas
5 estratificadas y tabletas recubiertas por prensa o recubiertas en seco.

La formas de dosificación en tabletas se pueden preparar a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalinas o en gránulos, solas o en combinación con uno o
10 más portadores o excipientes descritos en la presente, incluyendo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas masticables
15 y pastillas.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular como cápsulas suaves o duras, que se pueden producir a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón, o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura,
20 también conocida como cápsula rellena seca (DFC), consiste de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando así completamente el ingrediente activo. La cápsula elástica suave (SEC) es una cubierta suave, globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición

de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina suave pueden contener un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservadores adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluyendo metil- y propil-parabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquida, semisólida y sólida descritas en la presente se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosificación líquida y semisólida adecuada incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen estas soluciones se pueden preparar como se describe en la patente de los Estados Unidos. Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Las cápsulas también pueden estar recubiertas como se sabe por aquellos en experiencia en la técnica para modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular en formas de dosificación líquida y semisólida, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema bifásico, en el cual un líquido se dispersa en la forma de pequeños glóbulos en todo el otro líquido, que puede ser aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos o solventes no acuosos farmacéuticamente aceptables, un agente emulsionante y un conservador. Las

suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y un conservador farmacéuticamente aceptable. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como di(alquilo inferior)acetal de un alquilaldehído inferior (el término "inferior" significa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), por ejemplo, acetaldehído, dietilacetal; y un solvente miscible en agua que tenga uno o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol y etanol. Los elíxires son soluciones claras, endulcoradas, e hidroalcohólicas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservador. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que se medirá convenientemente para la administración.

Otras formas de dosificación líquida y semisólida útiles incluyen, de manera enunciativa, aquellas que contengan los ingrediente activos descritos en la presente, y un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, en donde 350,

550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres y ditiocarbamatos.

10 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para administración oral también se pueden formular en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelar se pueden preparar como se describe en la patente de los Estados Unidos. No. 6,350,458.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular como gránulos y polvos no efervescente o efervescente, que se reconstituirán en una forma de dosificación líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o
20 polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

En todas las formas de dosificación anteriores se pueden utilizar agentes colorantes y saborizantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden co-formular con otros ingredientes activos que no afecten la acción terapéutica deseada, o con sustancias que suplementen la acción deseada, tales como drotrecogin- α , y hidrocortisona.

B. Administración Parenteral

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar parenteralmente mediante inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. Administración parenteral, en el sentido que se utiliza en la presente, incluye administración intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular en cualesquiera formas de

dosificación que sean adecuadas para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas, y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido
5 antes de la inyección. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

10 Las composiciones farmacéuticas destinadas para administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, de manera enunciativa, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes o conservadores
15 antimicrobianos contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, intensificadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes amortiguantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes
20 secuestrantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes para ajustar el pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, de manera enunciativa, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS),

inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer con lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, de manera enunciativa, aceites grasos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soya hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua incluyen, de manera enunciativa, etanol, 1,3-butandiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Los agentes o conservadores antimicrobianos adecuados incluyen, de manera enunciativa, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, *p*-hidroxibenzatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, metil- y propilparabenos, y ácido sorbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, de manera enunciativa, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tampón adecuados incluyen, de manera enunciativa, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los aquellos como se describe en la presente, que

incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, de manera enunciativa, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos como se describe en la presente, que incluyen carboximetilcelulosa de sodio, 5 hidroxipropilmetilcelulosa, y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen aquellos descritos en la presente, incluyendo monolaureato de polioxietilensorbitán, monooleato 80 de 10 polioxietilensorbitán, y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, de manera enunciativa EDTA. Los agentes para ajustar el pH adecuados incluyen, de manera enunciativa, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido láctico. Los 15 agentes complejantes adecuados incluyen, de manera enunciativa, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina, y 7- β -ciclodextrina de sulfobutiléter (Captisol[®], CyDex, Lenexa, KS).

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular para la administración de una sola o múltiples dosificaciones. Las formulaciones de una sola dosificación se empacan en una ampolleta, un vial o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosificación

múltiple deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se sabe y se practica en la técnica.

5 En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se formulan como soluciones estériles listas para utilizarse. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se formulan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, que se
10 reconstituirán en un vehículo antes de utilizarse. Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se formulan como suspensiones estériles listas para utilizarse. Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se formulan como productos insolubles secos estériles que se
15 reconstituirán con un vehículo antes de utilizarse. Todavía en otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se formulan como emulsiones estériles listas para utilizarse.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular como formas de dosificación de
20 liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólida, semi-sólida o líquida,

tixotrópica, para administración como un depósito implantado. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se difundan a través.

Las matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polivinilcloruro plastificado o no plastificado, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen copolímeros de polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etilo, copolímeros de etileno/vinilacetato, cauchos de silicona, polidimetil siloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, polivinilcloruro, copolímeros de

vinilcloruro con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, caucho de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de alcohol etileno/vinilo, terpolímero de alcohol etileno/acetato de vinilo/vinilo, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar tópicamente a la piel, orificios o mucosa. La administración tópica, en el sentido que se utiliza en la presente, incluye administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratorio y rectal.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular en cualesquiera formas de dosificación que sean adecuadas de administración tópica para un efecto local o sistémico, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos para espolvorear, vendajes, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, rocíos, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones

farmacéuticas descritas en la presente también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

Los portadores y excipientes farmacéuticamente
5 aceptables adecuados para utilizarse en las formulaciones
tópicas descritas en la presente incluyen, de manera
enunciativa, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua,
vehículos no acuosos, agentes o conservadores antimicrobianos
contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes,
10 intensificadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes
tampón, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de
suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes,
agentes de complejación, agentes secuestrantes o quelantes,
intensificadores de penetración, crioprotectores,
15 lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden
administrar tópicamente mediante electroporación,
iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección micro-
aguja o sin aguja, tales como Powderject^{RM} (Chiron Corp.,
20 Emeryville, CA), y Bioject^{RM} (Bioject Medical Technologies
Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la
presente se pueden formular en las formas de ungüentos,
cremas, y geles. Los vehículos de ungüentos adecuados

incluyen vehículos oleaginosos o de hidrocarburos, que incluyen tal como, manteca, manteca benzoinatada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, y otros aceites, petrolato blanco; vehículos emulsionables o de absorción, tales como, petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxiestearina, y lanolina anhidra; vehículos que se puedan quitar con agua, tales como ungüento hidrofílico; vehículos de ungüentos solubles en agua, que incluyen polietilenglicoles de peso molecular variable; vehículos para emulsión, emulsiones ya sea agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (véase, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estos vehículos son emolientes aunque en general requieren la adición de antioxidantes y conservadores.

La base de crema adecuada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Ciertos vehículos pueden ser lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante, y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina la fase "interna", que en general está comprendida de petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede la fase oleosa en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema puede ser un

tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico, anfotérico.

Los geles son sistemas tipo semisólido, en suspensión. Los geles en fase simple contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el portador líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, Carbopol®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos, tales como, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden agregar agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar mediante trituration, mezclado mecánica y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar rectal, uretral, vaginal, o perivaginalmente en las formas de supositorios, pesarios, bougies, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, vendajes, cremas, parches, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, rocíos, o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar

utilizando procesos convencionales como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero se funden o suavizan a la temperatura corporal para liberar los ingredientes activos en el interior de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que producen un punto de fusión en la proximidad de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas descritas en la presente; y antioxidantes como se describen en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, de manera enunciativa, manteca de cacao (aceite de Theobroma), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietilenglicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla, y mezclas adecuadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina con glicerina. Se pueden utilizar combinaciones de los diversos vehículos. Se pueden preparar supositorios rectales y vaginales mediante el método comprimido o por moldeo. El peso típico de un supositorio

rectal y vaginal es entre aproximadamente 2 hasta aproximadamente 3 g.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar oftálmicamente en las formas
5 de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones formadoras de gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar intranasalmente o mediante
10 inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular en la forma de un aerosol o solución para suministro utilizando un recipiente presurizado, bomba, aerosol, atomizador, tal como un atomizador utilizando electro-hidrodinámica para producir una
15 niebla fina, o un nebulizador, solos o en combinación con un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como un polvo seco para insuflación, sólo o en combinación con un portador
20 inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo quitosano o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para utilizarse en un recipiente presurizado, bomba, aerosol, atomizador, o

nebulizador se pueden formular para que contengan etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo descrito en la presente, un propulsor como
5 solvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden micronizar a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación, tal como aproximadamente 50
10 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de estos tamaños se pueden preparar utilizando un método de molienda conocidos por aquellos expertos en la técnica, tal como molienda por chorro espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido
15 supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por atomización.

Las cápsulas, ampollas y cartuchos para utilizarse en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla de polvo de las composiciones
20 farmacéuticas descritas en la presente; una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de desempeño, tal como 1-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en la forma del monohidrato. Otros excipientes o portadores adecuados

incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un sabor
5 adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata o de liberación modificada,
10 incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada. En el sentido que se utiliza en la presente, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la cual la velocidad o lugar de liberación de los ingredientes activos es diferente de la de
15 una forma de dosificación inmediata cuando se administran por la misma ruta. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen formas de dosificación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y de
20

retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar utilizando una variedad de dispositivos de liberación modificada y los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo, de manera enunciativa, dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticas, dispositivos de liberación controlada de multi-partículas, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos multi-estratificados, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación de los ingredientes activos también se puede modificar al variar los tamaños de partícula y el polimorfismo de los ingredientes activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, de manera enunciativa, aquellos descritos en las patente de los Estados Unidos. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500.

1. Dispositivos de liberación controlada por matriz

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada por matriz conocido por aquellos expertos en la técnica (véase, Takada et al in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se formula utilizando un dispositivo de matriz erosionable, que sea hinchable con agua, erosionable o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros de origen natural, y derivados tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, de manera enunciativa, quitina, quitosano, dextrano, y pululano; goma agar, goma arábica, goma de karaya, goma de algarroba, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; y celulósicos, tales como

etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC),
 carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC),
 hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA),
 propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB),
 5 acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT,
 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato
 trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y
 etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; alcohol
 polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácido graso y
 10 glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de
 ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT[®], Rohm
 America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-
 metacrilato); polilactidas; copolímeros de ácido L-glutámico
 y etil-L-glutamato; copolímeros degradables de ácido láctico-
 15 ácido glicólico; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros
 derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y
 copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato,
 etilmetacrilato, etilacrilato, (2-
 dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de
 20 (trimetilaminoetilo)metacrilato.

En modalidades adicionales, las composiciones
 farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no
 erosionable. Los ingredientes activos se disuelven o
 dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente

mediante difusión a través de la matriz inerte una vez que se administran. Los materiales adecuados para utilizarse en un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, de manera enunciativa, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de metilacrilatos-metilmetacrilato, copolímeros de etileno-vinilacetato, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, polietilentereftalato ionomérico, cauchos de epiclorhidrina con caucho de butilo, copolímero de alcohol de etileno/vinilo, terpolímero de alcohol de etileno/acetato de vinilo/vinilo, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, polietilentereftalato plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona; polímeros hidrofílicos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada por matriz,

la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, vía del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o los ingredientes activos, la proporción de los ingredientes
5 activos contra el polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar mediante métodos conocidos por
10 aquellos expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco o en húmedo seguida por compresión, granulación por fusión seguida por compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmótica

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada osmótica, incluyendo un sistema de cámara única, el sistema de doble cámaras, tecnología de
20 membrana asimétrica (AMT), y sistema con núcleo de extrusión (ECS). En general, estos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene los ingredientes activos y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana

semipermeable controla el ingreso de agua al núcleo proveniente de un entrono acuoso para utilizarse de tal forma que provoque la liberación del fármaco mediante extrusión a través de los puertos de suministro.

5 Además de los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza de impulsión para el transporte de agua desde el entorno para utilizarse en el núcleo del dispositivo. Una clase de polímeros hidrofílicos hinchables
10 con agua con agentes osmóticos, que también se denominan como "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyen, de manera enunciativa, polímeros hidrofílicos de vinilo y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol
15 (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos, tales como metacrilato de metilo y acetato de
20 vinilo, poliuretanos hidrofílicos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa sódica, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio,

policarbófilo, gelatina, goma de xantano, y glicolato de almidón sódico.

Las otras clases de agentes osmóticos son osmógenos, que son capaces de absorber agua para afectar un
5 gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, de manera enunciativa, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de
10 potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido
15 benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebácico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden emplear agentes osmóticos de diferentes
20 velocidades de disolución para influir en la forma en que se suministran inicialmente rápidamente los ingredientes activos a partir de la forma de dosificación. Por ejemplo, se pueden utilizar azúcares amorfos, tales como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar un suministro más rápido

durante el primer acoplamiento de horas para producir de inmediato el efecto terapéutico deseado, y gradual y continuamente liberar la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico con respecto a un período de tiempo prolongado. En este caso, los ingredientes activos se liberan a tal velocidad que reemplazan la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y portadores, como se describe en la presente para intensificar el desempeño de la forma de dosificación o estimular la estabilidad o procesamiento.

Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres, y derivados celulósicos que sean permeables al agua e insolubles en agua a los pH fisiológicamente relevantes o sean susceptibles para ser insolubles en agua mediante alteración química, tal como reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento, incluyen, acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), etilcarbamato de CA, CAP, metilcarbamato de CA, succinato de

CA, trimetilato acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etilcarbonato de CA, cloroacetato de CA, etiloxalato de CA, metilsulfonato de CA, butilsulfonato de CA, p-toluensulfonato de CA, acetato de
5 agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetato de dimetil-acetaldehído, triacetato de goma de algarroba, etilen-vinilacetato hidroxilado, copolímeros de EC, PEG, PPG, PEG/PPG, ácidos y ésteres poli(acrílicos) de PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC,
10 HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, y ácidos y ésteres poli-(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros polivinílicos, ésteres y éteres de polivinilo, ceras
15 naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrofóbica, en donde los poros están rellenos sustancialmente con un gas y no se humedecen por el medio acuoso, aunque son permeables al vapor de agua, como se
20 describe en la patente de los Estados Unidos. No. 5,798,119. Estas membranas hidrofóbicas pero permeables al vapor de agua típicamente están compuestas de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados del ácido poliacrílico,

poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

Los puertos de suministro de la membrana semipermeable pueden estar formados después del recubrimiento mediante perforación mecánica o con láser. Los puertos de suministro también se pueden formar *in situ* mediante la erosión de un tapón de material soluble al agua o mediante la rotura de una porción más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las patentes de los Estados Unidos. Nos. 5,612,059 y 5,698,220.

La cantidad total de los ingredientes activos liberados y la velocidad de liberación sustancialmente se pueden modular vía el espesor y porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o portadores convencionales adicionales como se describe en la presente para estimular el desempeño o procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con los métodos y técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, **supra**; *Santus and Baker, J. Controlled Release* **1995**, 35, 1-21; *Verma et al, Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 26, 695-708; *Verma et al, J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende los ingredientes activos y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Véase, la patente de los Estados Unidos. No. 5,612,059 y la WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica, que incluyen compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo, y un método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se formulan como forma de dosificación de liberación controlada ESC, que comprende

una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende los ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

5 **3. Dispositivos para liberación controlada multi-partículas**

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se puede fabricar como un dispositivo para liberación controlada de multi-partículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos, o comprimidos, que varía entre aproximadamente 10 μm hasta aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 μm hasta aproximadamente 2.5 mm, o entre aproximadamente 100 μm hasta aproximadamente 1 mm de diámetro. Estas multi-partículas se pueden producir mediante los procesos conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación por rodillo, congelación por fusión, y mediante núcleos germen para recubrimiento por aerosol. Véase, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; and *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o portadores como se describen en la presente se pueden combinar con las composiciones

farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de las multi-partículas. Las partículas resultantes por si mismas pueden constituir el dispositivo de multi-partículas o se pueden recubrir mediante diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables con agua, y solubles en agua. Las multi-partículas se pueden procesar adicionalmente como una cápsula o una tableta.

10 **4. suministro dirigido**

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también se pueden formular para que se dirijan a un tejido detector u otra área particular del cuerpo del sujeto que se tratara, incluyendo sistemas para suministro de liposomas, eritrocitos liberados, y a base de anticuerpos. Los ejemplos incluyen, de manera enunciativa, las patentes de los Estados Unidos. Nos. 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; y 5,709,874.

Métodos de uso

Se describen los métodos para tratar, prevenir, o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado fibrótico

y/o un trastorno mediado por colágeno que comprenden administrar a un sujeto que tenga o que se sospeche que tenga este trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato
5 o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, se proporciona un método para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno. Un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno
10 mediado por colágeno incluyen, de manera enunciativa, esclerosis sistémica, fibrosis pulmonar relacionada con esclerosis sistémica, sarcoidosis, fibrosis pulmonar relacionada con sarcoidosis, fibrosis pulmonar provocada por infección, fibrosis pulmonar inducida por asbesto, fibrosis
15 pulmonar inducida por sílice, fibrosis pulmonar inducida ambientalmente, fibrosis pulmonar inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por lupus, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, y neumonitis por hipersensibilidad, y/o cualquier trastorno mejorado mediante al modular la
20 fibrosis y/o infiltración de colágeno en tejidos.

Se describen en la presente los métodos para tratar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno

en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para afectar la variación inter-individual disminuida en los niveles en plasma del compuesto o un metabolito del mismo, durante el tratamiento del trastorno en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

En ciertas modalidades, la variación inter-individual en los niveles en plasma de los compuestos como se describe en la presente, o los metabolitos de los mismos, se reduce más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o más de aproximadamente 50% en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

En la presente se describen los métodos para tratar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tiene un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo;

para afectar los niveles en plasma promedios aumentados del compuesto o los niveles en plasma promedios disminuidos de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

En ciertas modalidades, los niveles en plasma promedio del compuesto como se describe en la presente se aumentan en más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o más de aproximadamente 50% en comparación con los compuestos no enriquecido isotópicamente correspondientes.

En ciertas modalidades, los niveles en plasma promedio de un metabolito del compuesto como se describe en la presente se disminuye en más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o más de aproximadamente 50% en comparación con los compuestos no enriquecido isotópicamente correspondientes.

Los niveles en plasma del compuesto como se describe en la presente, o los metabolitos del mismo, se miden utilizando los métodos descritos por Li et al. (*Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, 19, 1943-1950).

Se describen en la presente los métodos para tratar

a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden
5 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para afectar una inhibición disminuida de, y/o el metabolismo mediante al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ o la
10 monoamino oxidasa en el sujeto durante el tratamiento del trastorno en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

Los ejemplos de las isoformas del citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, de manera enunciativa, CYP1A1,
15 CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1,
20 CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51.

Los ejemplos de las isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, de manera enunciativa, MAO_A, y MAO_B.

En ciertas modalidades, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ o la monoamina oxidasa mediante un compuesto como se describe en la presente es mayor de aproximadamente 5%, mayor de aproximadamente 10%,
5 mayor de aproximadamente 20%, mayor de aproximadamente 30%, mayor de aproximadamente 40%, o mayor de aproximadamente 50% en comparación con los compuestos no enriquecido isotópicamente correspondientes.

La inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ se mide mediante el método de Ko et al. (*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, 49, 343-351). La inhibición de la isoforma de MAO_A se mide mediante el método de Weyler et al. (*J. Biol Chem.* **1985**, 260, 13199-13207). La inhibición de la isoforma de MAO_B se mide mediante el método de Uebelhack
15 et al. (*Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31, 187-192).

Se describen en la presente los métodos para tratar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno
20 en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para afectar un metabolismo disminuido a través vía al menos

una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresado polimórficamente en el sujeto durante el tratamiento del trastorno en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

5 Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ expresado polimórficamente en un sujeto mamífero incluyen, de manera enunciativa, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

 En ciertas modalidades, la disminución en el metabolismo del compuesto, como se describe en la presente
10 mediante al menos una de las isoformas del citocromo P₄₅₀ expresado polimórficamente, la isoforma del citocromo P₄₅₀ es mayor de aproximadamente 5%, mayor de aproximadamente 10%, mayor de aproximadamente 20%, mayor de aproximadamente 30%, mayor de aproximadamente 40%, o mayor de aproximadamente 50%
15 en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

 Las actividades metabólicas de las isoformas del citocromo P₄₅₀ se miden mediante el método descrito en el Ejemplo 5. Las actividades metabólicas de las isoformas de
20 monoamina-oxidasa se mide mediante los métodos descritos en los Ejemplos 6 y 7.

 Se describen en la presente los métodos para tratar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un

trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para afectar al menos un trastorno-control mejorado estadística-significativamente y/o un punto final para erradicación del trastorno, en comparación con el compuesto no enriquecimiento isotópicamente correspondiente.

Los ejemplos de trastorno-control mejorado y/o puntos finales para erradicación del trastorno incluyen, de manera enunciativa, una mejora estadísticamente significativa en la dilatación de pupilas, descongestión nasal, disminución de migraña, vasodilatación bronquial, mejora de los índices de dolor para ataques de angina, reducción en la frecuencia y/o duración de los ataques de angina, normalización de la presión sanguínea en pacientes hipotensivos, prevención de casos isquémicos, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica y claudicación intermitente y/o disminución de la toxicidad incluyendo, de manera enunciativa, hepatotoxicidad y otra toxicidad, o una disminución en los niveles aberrantes de enzimas en el hígado según se mide mediante protocolos de laboratorio estándar, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente cuando se

proporcionan bajo el mismo protocolo de dosificación incluyendo el mismo número de dosis al día y la misma cantidad del fármaco por dosis.

Se describen en la presente los métodos para tratar
5 a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva
10 de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para afectar un efecto clínico mejorado en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente. Los ejemplos del control mejorado del trastorno y/o los puntos
15 finales para erradicación del trastorno incluyen, de manera enunciativa, una mejora estadísticamente significativa en la dilatación de pupila, descongestión nasal, disminución de migraña, vasodilatación bronquial, mejora de los índices de dolor para ataques de angina, reducción en la frecuencia y/o
20 duración de los ataques de angina, normalización de la presión sanguínea en pacientes hipotensivos, prevención de casos isquémicos, incluyendo enfermedad cardíaca isquémica y claudicación intermitente y/o disminución de la toxicidad incluyendo, de manera enunciativa, hepatotoxicidad y otra

toxicidad, o una disminución en los niveles aberrantes de enzimas en el hígado según se mide mediante protocolos de laboratorio estándar, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

5 Se describen en la presente los métodos para tratar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para prevenir este trastorno en un sujeto propenso al trastorno; que comprenden
10 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para afectar la prevención de la recurrencia o el retraso de declinación de la aparición, de parámetros alimentarios o
15 hepáticas anormales como el beneficio clínico primario, en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

 Se describen en la presente los métodos para tratar a un sujeto, incluyendo un ser humano, que tenga o se
20 sospeche que tenga un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno mediado por colágeno o para la prevención de este trastorno en un sujeto propenso al trastorno; que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o una sal,

solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, del mismo; para permitir el tratamiento a del trastorno tardío mediado por el canal de Na^+ mientras que se reduzcan o eliminen los cambios perjudiciales en cualesquiera puntos finales de diagnóstico de la función hepatobiliar en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente.

Los ejemplos de puntos finales de diagnóstico de la función hepatobiliar incluyen, de manera enunciativa, alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámico-pirúvica en suero ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), proporciones de ALT/AST, aldolasa en suero, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamyl transpeptidasa ("GGTP", "-GTP," o "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática, ultrasonografía del hígado, exploración nuclear del hígado, 5'-nucleotidasa, y proteínas en sangre. Los puntos finales hepatobiliares se comparan con los niveles normales establecidos, como se proporciona en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4^a edición, Mosby, 1999. Estos análisis se ejecutan por laboratorios acreditados de acuerdo con un protocolo estándar.

Dependiendo del trastorno que será tratado y la condición del sujeto, el compuesto como se describe en la presente se puede administrar mediante inyección o infusión

oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), rutas de administración por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y se puede formular, solo o conjuntamente, en una unidad de dosificación adecuada con portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para cada ruta de administración.

La dosis puede ser en la forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más sub-dosis que se administran a intervalos adecuados por día. La dosis o sub-dosis se pueden administrar en la forma de unidades de dosificación que contengan entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 miligramos, entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 500 miligramos, o entre aproximadamente 0.5 hasta 100 miligramos de los ingredientes activos por unidad de dosificación, y si la condición del paciente lo requiere, la dosis puede, a manera de alternativa, ser administrada como una infusión continua.

En ciertas modalidades, un nivel adecuado de dosificación es entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100 mg por kg del peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 50 mg/kg por día, entre aproximadamente 0.01

hasta aproximadamente 25 mg/kg por día, o entre aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 10 mg/kg por día, que se pueden administrar en una sola o múltiples dosificaciones. Un nivel adecuado de dosificación puede ser
5 entre aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 100 mg/kg por día, entre aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 50 mg/kg por día, o entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de esta variación, la dosificación puede ser entre aproximadamente 0.01 hasta
10 aproximadamente 0.1, entre aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1.0, entre aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 10, o entre aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50 mg/kg por día.

15 **Terapia de combinación**

Los compuestos descritos en la presente también se pueden combinar o utilizar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de un trastorno mediado fibrótico y/o un trastorno
20 mediado por colágeno. O, a manera de ejemplo únicamente, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente se pueden mejorar mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante sólo puede tener un mínimo beneficio terapéutico, aunque en combinación

con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico global para el paciente).

Estos otros agentes, adyuvantes, o fármacos, se pueden administrar, mediante una ruta y en una cantidad
5 comúnmente utilizada para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto como se describe en la presente. Cuando un compuesto como se describe en la presente se utiliza contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se puede utilizar una composición farmacéutica que
10 contenga estos otros fármacos además del compuesto descrito en la presente, aunque no se requiera. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además del
15 compuesto descrito en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos para el tratamiento de sepsis, incluyendo, de manera enunciativa, drotrecogina- α o un
20 equivalente biosimilar de la proteína C activada.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden combinar con uno o más fármacos esteroideos, incluyendo, de manera enunciativa, aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de

desoxicorticoesterona, acetato de fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona y triamcinolona.

En otras modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden combinar con uno o más agentes antibacterianos, incluyendo, de manera enunciativa, amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamina, azitromicina, aztreonam, azlocilina, bacitracina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxiol, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefdinir, cefditroin, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, ceftioina, cefpodoxima, cefprozilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, dalfopristan, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doxiciclina, eritromicina, enafloxacina, ertepenem, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, herbimicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, levofloxacina, linezolido, lomefloxacina, loracarbef, mafenida, moxifloxacina, meropenem, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirozin, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oxitetraciclina, penicilina, piperacilina, platensimicina, polimixina B,

prontocilo, pirazinamida, quinupristina, rifampicina, roxitromicina, espectinomicina, estreptomicina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfametoxazol, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, ticarcilina, tobramicina, 5 trimetoprim, troleandomicina, trovafloxacin y vancomicina.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden combinar con uno o más agentes anti-micóticos, incluyendo, de manera enunciativa, amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, 10 bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, 15 terbinafina, terconazol, tioconazol y voriconazol.

En otras modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden combinar con uno o más anticoagulantes, incluyendo, de manera enunciativa, acenocumarol, argatroban, bivalirudina, lepirudina, 20 fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina, y ximalagatran.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se pueden combinar con uno o más agentes trombolíticos, de manera enunciativa,

anistreplasa, reteplasa, t-PA (alteplase activase), estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento se pueden combinar con uno o
5 más agentes anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo, de manera enunciativa, aceclofenaco, acetaminofeno, amoxicilina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, etoracoxib, fexofenadina, fenbuteno,
10 fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona,
15 parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato salicílico, sulindac, sulfinpirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico, y tolmetina.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en este documento se pueden combinar con uno o
20 más agentes antiplaquetas, incluyendo, de manera enunciativa, abciximab, cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, ticlopidina, y tirofibrina.

Los compuestos descritos en este documento también se pueden administrar en combinación con otras clases de

compuestos, incluyendo, de manera enunciativa, agentes anti-arrítmicos, tales como propranolol; fármacos simpaticomiméticos, tales como noradrenalina; opioides, tales como tramadol; anestésicos, tales como ketamina; bloqueadores de los canales de calcio, tales como diltiazem; beta-bloqueadores, tales como atenolol; nitratos o nitritos, tales como trinitrato de glicerilo; inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidón; antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetroban; abridores de los canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes anti-plaquetas, tales como, bloqueadores GPIIb/IIIa (por ejemplo, abdximab, eptifibatida y tirofibán), antagonistas P2Y (AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como

itavastatina, nisvastatina o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácido biliar, tales como questran; 5 niacina; agentes anti-ateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores MTP; bloqueadores de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipina; activadores de los canales de potasio; agentes alfa-adrenérgicos; diuréticos, tales como, clorotlazida, 10 hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triquiorometiazida, politiazida, benzotlazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes 15 trombolíticos, tales como activador de plasminógeno de tejidos (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y el complejo activador de estreptoquinasa y plasminógeno anisoilado (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores 20 de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas PPAR-gamma; antagonistas del

receptor de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona de crecimiento; inhibidores α_2 ; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores
5 PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil); inhibidores de la proteína tirosina quinasa; anti-inflamatorios; anti-proliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anti-cáncer y
10 agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos piridina; antibióticos, tales como antraciclinas,
15 bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos,
20 progestinas y antagonistas hormonales para la liberación de la hormona luteinizante, y acetato de octreótido; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel, epotilonas y A-F; productos derivados de plantas,

tales como, vinca alcaloides, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como
5 azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o el receptor TNF soluble, tal como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes diversos tales como, hidroxiurea, procarbazona,
10 mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos para coordinación de platino, tales como cisplatina, satraplatina y carboplatina.

Kits/Artículos de fabricación

15 Para utilizarse en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente, también se describen en la presente los kits y artículos de fabricación. Estos kits pueden comprender un portador, paquete o recipiente que tenga compartimentos para recibir uno o más recipientes tales como
20 viales, tubos y lo semejante, cada uno de los recipientes comprende uno o más elementos separados que se utilizarán en un método descrito en la presente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos para prueba. Los recipientes pueden estar formados a partir

de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Por ejemplo, los recipientes pueden comprender uno o más compuestos descritos en la presente, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en la presente. Los recipientes opcionalmente tienen un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa para solución intravenosa o un vial que tenga un tapón que se pueda perforar mediante una aguja para inyección hipodérmica). Estos kits comprenden, opcionalmente, un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o las instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en la presente.

Un kit típicamente comprenderá uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) deseables desde una perspectiva comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente. Los ejemplos no limitantes de estos materiales incluyen, de manera enunciativa, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; un portador, empaque, recipiente, vial y/o etiquetas para tubos que listan los contenidos y/o instrucciones para uso e injertos en el empaque con las instrucciones para uso. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

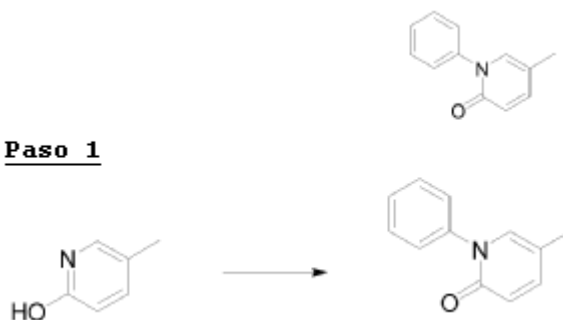
Una etiqueta puede estar sobre o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el recipiente mismo; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también tiene contiene el recipiente, por ejemplo, un inserto del empaque. Se puede utilizar una etiqueta para indicar que los contenidos se utilizarán para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar las instrucciones para uso de los contenidos, tal como en los métodos descritos en la presente. Se pueden utilizar estos otros agentes terapéuticos, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Referencia de Escritorio del Médico (PDR) o como se determina de otra forma por un alguien con experiencia normal en la técnica.

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos:

20

Ejemplo 1

5-metil-1-fenilpiridin-2 (1H)-ona

Paso 1

5

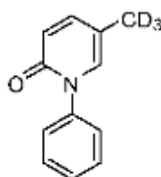
5-metil-1-fenil-1H-piridin-2-ona: Una mezcla

pulverizada finamente de 2-hidroxi-5-metilpiridina (0.500 g, 4.58 mmol), carbonato de potasio anhidro (0.693 g, 6.41 mmol),
 10 polvo de cobre (0.006 g, 0.09 mmol) y yodobenceno (1.68 g, 8.26 mmol) se calentó a 180-190°C durante 7 horas. La mezcla se enfrió, y se realizó un trabajo de extracción estándar para producir un residuo café que se trituro con petróleo éter y se recristalizó a partir de agua caliente para proporcionar el
 15 compuesto del título como un sólido blanco (0.470 g, 56%).
 p.f. 105-107°C; ^1H NMP (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H), 6.43 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 7H); IR (KBr)v 3045, 1675, 1611, 1531, 1270 cm^{-1} ; MS 186 ($M + 1$).

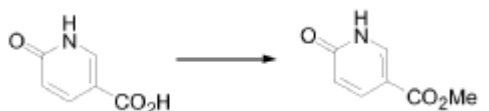
Ejemplo 2

20

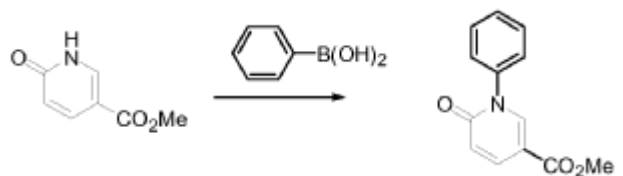
d_3 -5-(Metil-)-1-fenilpiridin-2(1H)-ona



25

Paso 1

5 Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato: Se
 agregó gota a gota cloruro de tionilo (6.3 ml, 86.33 mmol) a
 una solución de ácido 6-hidroxinicotínico (10.0 g, 71.94
 mmol) en metanol a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo
 durante 6 horas, el solvente se retiró y el trabajo de
 10 extracción estándar proporcionó el compuesto del título como
 un sólido café (7.5 g, 68%). p.f. 166-172°C; ¹H NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) δ 3.77 (s, 3H), 6.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.79 (dd,
 J = 2.1, 9.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H); IR (KBr) ν
 3050, 2965, 1712, 1651, 1433, 1300, 1106 cm⁻¹; MS 154 (M +
 15 1).

Paso 2

20

Metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-
carboxilato: Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato
 (6.0 g, 39.22 mmol), ácido fenilborónico (5.74 g, 47.06
 mmol), acetato de cobre (II) monohidrato (11.76 g, 58.82

mmol), piridina (6.32 ml, 78.43 mmol) y tamices moleculares (4Å, 6.0 g) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se filtró. El trabajo de extracción estándar proporcionó un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (1-2% de metanol en cloroformo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido café (5.0 g, 56%). m.p. 100-105°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (s, 3H), 6.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.36-7.55 (m, 5H), 7.91 (dd, $J = 2.5, 9.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H); IR (KBr) ν 3058, 2924, 2854, 1721, 1675, 1540, 1446, 1313, 1271, 1103 cm^{-1} ; MS 230 ($M + 1$).

Paso 3

15

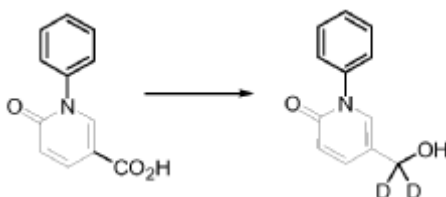
Ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-

carboxílico: Se agregó hidróxido de litio monohidratado (0.366 g, 8.73 mmol) a una mezcla de metil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato (1.0 g, 4.37 mmol), tetrahidrofurano (9 ml) y agua (6 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 2

utilizando ácido clorhídrico 2N y el precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido café (0.740 g, 79%). m.p. 256-263 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.40-7.49 (m, 5H), 7.87 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H); IR (KBr) ν 3446, 1708, 1645, 1577, 1263, 1228 cm^{-1} ; MS 214 ($M - 1$).

Paso 4

10

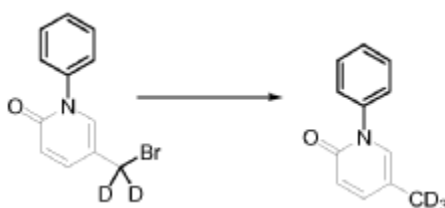


15

20

d_2 -5-(hidroximetil)-1-fenilpiridin-2(1H)ona: Se agregó cloroformiato de isobutilo (0.45 ml, 3.49 mmol) a una solución de ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (0.500 g, 2.32 mmol) y N-metilmorfolina (0.38 ml, 3.49 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -5°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura, se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró sobre una almohadilla de Celite bajo argón. El filtrado que contuvo el anhídrido mezclado se agregó gota a gota a una suspensión de borodeuterido de sodio (0.117 g, 2.79 mmol) en tetrahidrofurano a -10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después de lo cual se agregó D_2O (1 ml). El trabajo de extracción estándar proporcionó un residuo

crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.290 g, 61%). p.f. 115-120°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.05 (br, 1H), 6.66 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.25-7.51 (m, 7H); IR (KBr) ν 3337, 1665, 1586, 1535, 1257 cm^{-1} ; MS 204 ($M + 1$).

Paso 5

10

d_3 -5-(metil)-1-fenilpiridina-2(1H)-ona: Se agregó gota a gota tribromuro de fósforo (0.07 mL, 0.738 mmol) a una solución de d_2 -5-(hidroximetil)-1-fenilpiridina-2(1H)-ona (0.300 g, 1.47 mmol) en diclorometano a -10°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El diclorometano y el tribromuro de fósforo en exceso se eliminaron mediante una corriente de argón y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano. Esta solución del bromuro se agregó gota a gota a una suspensión de deuterido de litio-aluminio (0.092 g, 2.2 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó D_2O , y el trabajo de extracción estándar proporcionó un residuo crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido café pálido (0.070 g, 25%). p.f. 103-107°C; ^1H NMR

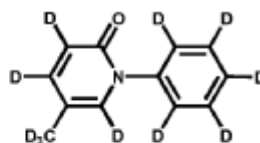
20

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 7H); IR (KBr) ν 3045, 2925, 1673, 1607, 1488, 1272 cm^{-1} ; MS 189 ($M + 1$).

5

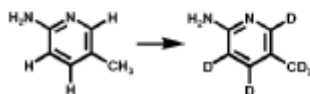
Ejemplo 3

d_{11} -5-metil-1-fenil-1H-piridin-2-ona



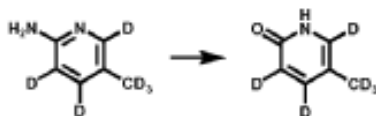
Paso 1

10



d_6 -5-metil-piridin-2-ilamina: El procedimiento se llevó a cabo utilizando los métodos descritos por Esaki et al *Tetrahedron* **2006**, 62, 10954-10961.

Paso 2

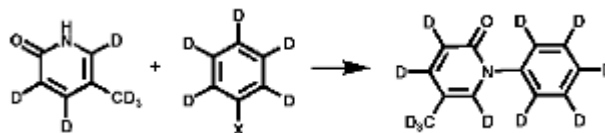


20

d_6 -5-metil-1H-piridin-2-ona: El procedimiento se llevó a cabo utilizando los métodos descritos por Smith et al *Organic Synthesis* **2002**, 78, 51-56, aunque sustituyendo el ácido d_2 -sulfúrico en óxido de deuterio por ácido sulfúrico en agua y sustituyendo la 5-metil-piridin-2-ilamina por d_6 -5-

metil-piridin-2-ilamina.

Paso 3



5

d₁₁-5-metil-1-fenil-1H-piridin-2-ona:

El

procedimiento se llevó a cabo utilizando los métodos descritos en la W02003/014087 en donde se ejecutó el acoplamiento Ullmann sustituyendo la 5-metil-1H-piridin-2-ona
10 por d₆-5-metil-1H-piridin-2-ona y también sustituyendo el bromobenceno por d₅-bromobenceno (disponible comercialmente de múltiples fuentes).

Ejemplo 4

15 **Análisis de estabilidad microsónica en hígado *in vitro***

Los análisis de estabilidad microsónica en hígados se condujeron con 0.2 mg por ml de la proteína de microsónica en hígado en un sistema para generación de NADPH (bicarbonato de sodio al 2%, NADPH 2.2 mM, 6-fosfato de glucosa 25.6 mM, y
20 6 unidades por ml de 6-fosfato de glucosa deshidrogenasa y MgCl₂ 3.3 mM). Los compuestos de prueba se solubulizaron en acetonitrilo-agua al 20%. La solución del compuesto de prueba luego se agregó a la mezcla del análisis (concentración final del análisis 1 μM) y la mezcla se incubó a aproximadamente

37°C. La concentración final de acetonitrilo en el análisis debe ser <1%. Se recolectaron alícuotas (50 µL) en los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 min, y se diluyeron con acetonitrilo enfriado con hielo (200 µL) (para inactivar las reacciones). Las alícuotas se sometieron a centrifugación a aproximadamente 12,000 rpm durante aproximadamente 10 min. para precipitar las proteínas. Los sobrenadantes luego se recolectaron y se transfirieron a tubos de micro-centrifugación para análisis LC/MS/MS de vidas medias de degradación. Se puede predecir que los compuestos como se describe en la presente, cuando se prueban en este análisis, demostrarán un aumento de al menos 5% o más en la vida media de degradación, en comparación con el fármaco no enriquecido isotópicamente. Por ejemplo, las vidas medias de degradación de cualquiera de los compuestos deuterados como se describe en la sección de Ejemplos deben mostrar una mejora en las vidas medias de degradación entre 5 hasta 600%, respectivamente, en comparación con la pirfenidona no enriquecida isotópicamente.

20

Ejemplo 5

Metabolismo *in vitro* utilizando enzimas del citocromo P₄₅₀ humano

Las enzimas del citocromo P₄₅₀ se expresan a partir del ADNc humano correspondiente utilizando un sistema para

expresión de baculovirus (BD Biosciences, San Jose, CA). Una mezcla de reacción de 0.25 ml que contuvo 0.8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1.3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3.3 milimolar, 0.4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 5 cloruro de magnesio 3.3 milimolar y 0.2 milimolar de un compuesto de la Fórmula 1, el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente o el estándar o control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7.4) se incubó a 37°C durante 20 min. Después de la incubación, la reacción se 10 detuvo mediante la adición de un solvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%) y se sometió a centrifugaron (10,000 g) durante 3 min. 15 El sobrenadante se analizó mediante HPLC/MS/MS.

20

Citocromo P ₄₅₀	Estándar
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-mefenitoina
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-mefenitoina
CYP2D6	(⁺ / ⁻)-Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[¹³ C]-ácido laurico

25

Ejemplo 6

Inhibición de la monoamina oxidasa A y rotación oxidativa

El procedimiento se llevó a cabo utilizando los métodos descritos por Weyler, *Journal of Biological Chemistry* 5 **1985**, 260, 13199-13207. La actividad de la monoamino oxidasa A se midió espectrofotométricamente al monitorear el aumento en la absorbancia a 314 nm sobre la oxidación de kinuramina con la formación de 4-hidroxiquinolina. Las mediciones se llevaron a cabo, a 30°C, el tampón NaPi 50 mM, pH 7.2, que 10 contuvo Triton X-100 al 0.2% (tampón de ensayo para monoamina oxidasa), más kinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en 1 ml de volumen total.

Ejemplo 7

Inhibición de la monoamina oxidasa B y rotación oxidativa

El procedimiento se llevó a cabo utilizando los métodos descritos por Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* **1998**, 31, 187-192.

Ejemplo 8

Análisis de fibrosis distrófica (mdx) en músculo de ratón

El procedimiento se llevó a cabo utilizando los métodos descritos por Gosselin et al, *Muscle & Nerve* **2007**, 35(2), 208-216.

Los ejemplos establecidos anteriormente se

proporcionan para proveer a aquellos con experiencia normal en la técnica con una información y descripción de la forma para producir y utilizar las modalidades reivindicadas, y no se pretende limitar el alcance de lo que se describe en la presente. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente se incorporan como referencia si cada publicación, patente o solicitudes de patente se indicaron específica e individualmente que están incorporadas en la presente como referencia.