

MEMORIA DESCRIPTIVA

Interreferencias

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. de Serie 62/086.691, presentada el 2 de Diciembre de 2014, y la Solicitud Provisional de EE.UU. No. de Serie 62/248.071, presentada el 29 de Octubre de 2015, cada una de las cuales es incorporada a la presente por referencia en su totalidad.

Campo del Invento

El presente invento se refiere en algunas realizaciones a composiciones y métodos para tratar la esquizofrenia en un paciente.

Antecedentes del Invento

La esquizofrenia es una condición psiquiátrica compleja, difícil y heterogénea, que afecta hasta un 0,7% de la población mundial de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2006). Los pacientes que padecen esquizofrenia presentan una serie de síntomas, los que incluyen: síntomas positivos, tales como ilusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento, y agitación; síntomas negativos tales como estado de ánimo plano y ausencia de placer en la vida diaria, síntomas cognitivos tales como menor capacidad para comprender la información y tomar decisiones, dificultad para concentrarse y reducción de la función de la memoria funcional y trastornos del sueño.

La etiología de la esquizofrenia no se entiende del todo. Una hipótesis importante para explicar la fisiología patológica de la esquizofrenia es la hipótesis de la Dopamina (DA), la cual propone que la hiperactividad de la transmisión de DA es responsable de los síntomas del trastorno expresados. Esta

hipótesis se basa en la observación de que los fármacos efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia comparten la característica común de bloquear los receptores D2 de DA. Sin embargo, estos denominados antipsicóticos típicos están asociados con una incidencia muy alta de síntomas extrapiramidales (EPS). Por otra parte, se considera que los síntomas negativos y el deterioro cognitivo son relativamente insensibles a los antipsicóticos típicos.

Las terapias para la esquizofrenia que han sido aprobadas más recientemente muestran eficacia principalmente en el manejo de los síntomas positivos. Se calcula que 4,2 millones de personas padecían de esquizofrenia en 2012 en los Estados Unidos y en los cinco principales mercados de la Unión Europea. De aquellos, se calcula que 48% experimentaban síntomas predominantemente negativos y 80% padecían de deterioro cognitivo. Además, alrededor de 50% de los pacientes con esquizofrenia experimentan trastornos del sueño, lo que puede exacerbar más los síntomas positivos y negativos.

La introducción de los llamados antipsicóticos atípicos en la última década representó un avance significativo en el tratamiento de la esquizofrenia. Aunque estos antipsicóticos atípicos difieren mucho en su estructura química y en sus perfiles de unión a receptores, ellos comparten una característica de un potente antagonismo del receptor tipo 2 de la Serotonina (5-hidroxitriptamina) (5-HT_{2A}). Se cree que una alta razón de afinidad de 5-HT_{2A}:D2 reduce substancialmente la propensión a inducir EPS, comparado con los antipsicóticos típicos.

Sin embargo, muchos pacientes no cumplen aún con el tratamiento a pesar de la ventaja de la aceptabilidad de los

antipsicóticos atípicos. Aunque el riesgo de los EPS es claramente más bajo con los antipsicóticos atípicos, las altas dosis requeridas con algunos antipsicóticos atípicos tendrán probablemente como resultado un aumento de la incidencia de EPS y requerirán medicamentos asociados tales como fármacos contra el parkinson.

Además de los EPS, los medicamentos antipsicóticos causan un amplio espectro de efectos secundarios que incluyen sedación, efectos anticolinérgicos, elevación de prolactina, hipotensión ortostática, aumento del peso, alteración del metabolismo de la glucosa, y prolongación del QTc. Estos efectos secundarios pueden afectar el cumplimiento terapéutico de los pacientes de su régimen de tratamiento. Debe observarse que el incumplimiento del régimen de tratamiento es una razón principal para la recaída de la enfermedad.

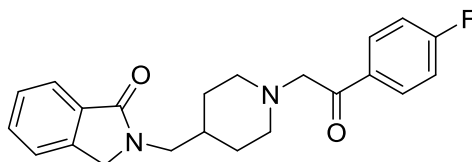
Aunque los antipsicóticos atípicos ofrecen ventajas con respecto a los antipsicóticos típicos en términos del alivio de los síntomas y el perfil de los efectos secundarios, estas diferencias son generalmente moderadas. Cierta población de pacientes sigue siendo aún refractaria a todos los antipsicóticos disponibles actualmente. Se continúa buscando agentes más nuevos para abordar estos temas.

La divulgación proporciona composiciones, métodos, y estuches para abordar esta necesidad que se siente desde hace tiempo y que no ha sido satisfecha y un tratamiento para la esquizofrenia que sea efectivo para todos los sujetos, en particular aquellos que no son tratados efectivamente por las terapias disponibles en la actualidad. Las composiciones, métodos

y estuches de la divulgación conducen a un mejor cumplimiento terapéutico del paciente.

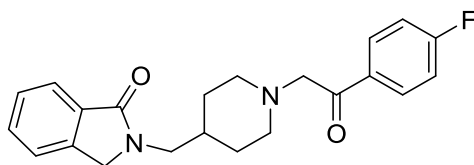
Reseña

La divulgación proporciona un nuevo polimorfo del Compuesto (I),



(conocido también como MIN-101, CYR-101 y MT-210), el cual ha mostrado eficacia en modelos de psicosis en animales (ver también la Patente de EE.UU. No. 7.166.617, cuyo contenido es incorporado en la presente en su totalidad). El Compuesto (I) es un fármaco antipsicótico perteneciente a una nueva clase química, los derivados cíclicos de amida. La designación química es monoclórhidrato de 2-((1-(2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona dihidratado

Como se usa en la presente, el nuevo polimorfo del Compuesto (I):



, monoclórhidrato de 2-((1-(2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-1-ona, dihidratado es denominado también la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es caracterizada por XRPD.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es caracterizada por IR.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es caracterizada por ¹H-NMR.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es caracterizada por ¹³C-NMR.

La divulgación proporciona un procedimiento para preparar la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O y un diluyente, excipiente, o portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O o una composición farmacéutica de éste a un sujeto que lo necesita.

La divulgación proporciona un método para tratar la esquizofrenia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O o una composición farmacéutica de éste a un sujeto que lo necesita.

La divulgación se refiere al uso de una formulación farmacéutica del invento, en la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

La divulgación proporciona un estuche que contiene una composición farmacéutica que comprende la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O e instrucciones para el uso.

A menos que sean definidos de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado entendido corrientemente por una persona con una destreza normal en la especialidad a la que pertenece este invento. En la memoria descriptiva, las formas singulares incluyen también las plurales a menos que el contexto dicte

claramente otra cosa. Aunque métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí pueden ser utilizados en la práctica o experimentación de la divulgación, más adelante se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas aquí son incorporadas por referencia. Las referencias citadas aquí no son admitidas como especialidad anterior al invento reivindicado. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones, tendrá el control. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no se tiene el propósito de que sean restrictivos. Otras características y ventajas de la divulgación serán evidentes en la descripción detallada y en las reivindicaciones que siguen.

Breve Descripción de los Dibujos

El resumen anterior, como también la siguiente descripción detallada del invento, se comprenderá mejor cuando se lean en conjunto con los dibujos acompañados.

La Figura 1 es un gráfico que ilustra perfiles de concentración plasmática - tiempo de MIN-101.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra perfiles de concentración plasmática - tiempo de BFB-520.

La Figura 3 es un gráfico que ilustra perfiles de concentración plasmática - tiempo de BFB-999.

La Figura 4 es un gráfico que ilustra concentraciones plasmáticas de MIN-101, BFB-520, y BFB-999 por período.

La Figura 5 es una serie de gráficos que ilustran los cambios en QTcF por las concentraciones de BFB-520, BFB-999, y CYR-101.

La Figura 6 es un diagrama que ilustra un esquema de vigilancia del sueño usando PSG y V-Watch.

La Figura 7 es un diagrama que ilustra el Diseño del Estudio, Parte 1.

La Figura 8 es un diagrama que ilustra el Diseño del Estudio, Parte 2.

La Figura 9 es un diagrama que ilustra el Programa del Período de Estudio.

La Figura 10 es un diagrama que ilustra el Diseño del Estudio Global para la Fase IIB en pacientes con esquizofrenia.

La Figura 11 es una difracción de rayos X de polvo de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

La Figura 12 es un espectro IR de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

La Figura 13 es un espectro de ¹H-NMR de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

La Figura 14 es un espectro de ¹³C-NMR de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

La Figura 15 es una comparación de espectros IR entre el lote C001 y V039SS (estándar de referencia secundario de MTPC).

La Figura 16 es un espectro ¹H-NMR del lote C001 (de PCAS).

La Figura 17 es un espectro de ¹³C-NMR para el lote C001 (de PCAS).

La Figura 18 es un espectro de masa de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O por MALDI-TOF (de MTPC).

La Figura 19 es un espectro de masa de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O por ionización por electrospray para el lote C001 (de PCAS).

Descripción Detallada del Invento

La divulgación proporciona composiciones, métodos y estuches para el tratamiento de una enfermedad o condición neuropsiquiátrica. Preferentemente, la enfermedad o condición neuropsiquiátrica es esquizofrenia. Las composiciones y estuches de la divulgación incluyen composiciones farmacéuticas. Las composiciones de la divulgación comprenden un polimorfo estable del Compuesto (I)·HCl·2H₂O, que es preferentemente la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

Forma A del Compuesto (I)

La divulgación se refiere, por lo menos parcialmente, a un polimorfo estable del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

En una realización, el polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es la Forma (A).

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo substancialmente similar a aquel mostrado en la Figura 11.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6 y 14,3 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6, 14,3 y 14,7 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6, 14,3, y 27,5 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6, 14,3, 14,7, y 27,5 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6, 14,3, 14,7, 18,6 y 27,5 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 27,5 y 30,1 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) tiene picos de difracción de rayos X de polvo aproximadamente a 7,6, 11,2, 14,3, 14,7, 14,9, 18,6, 22,0, 25,9, 27,5 y 30,1 °2θ usando radiación Kα de Cu.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O tiene un espectro de absorción IR substancialmente similar a aquel mostrado en la Figura 12.

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con un número de onda de absorción principal a 2916 cm⁻¹.

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con un número de onda de absorción principal a 1684 cm⁻¹.

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con un número de onda de absorción principal a 1665 cm⁻¹.

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con un número de onda de absorción principal a 1594 cm⁻¹.

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con un número de onda de absorción principal a 1235 cm⁻¹.

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con un números de onda de absorción principal a 1684 y 1665 cm^{-1} .

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con números de onda de absorción principal a 2916, 1684, y 1665 cm^{-1} .

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con números de onda de absorción principal a 2916, 1684, y 1665 cm^{-1} .

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con números de onda de absorción principal a 2916, 1594, y 1235 cm^{-1} .

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con números de onda de absorción principal a 2916, 1684, 1665, y 1235 cm^{-1} .

En una realización, la Forma (A) tiene un espectro de absorción IR con número de ondas de absorción principal a 2916, 1684, 1665, 1594, y 1235 cm^{-1} .

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O tiene un espectro de ^1H -NMR substancialmente similar al mostrado en la Figura 13.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O tiene un espectro de ^{13}C -NMR substancialmente similar al mostrado en la Figura 14.

En una realización, la Forma (A) tiene picos del espectro de ^{13}C -NMR en 164,7, 166,7, 167,6, y 190,1 δ en dimetilsulfóxido- d_6 .

En una realización, la Forma (A) tiene picos del espectro de ^{13}C -NMR en 60,6, 164,7, 166,7, 167,6, y 190,1 δ en dimetilsulfóxido- d_6 .

En una realización, la Forma (A) tiene picos del espectro de ^{13}C -NMR en 50,2, 60,6, 164,7, 166,7, 167,6, y 190,1 δ en dimetilsulfóxido- d_6 .

En una realización, la Forma (A) tiene picos del espectro de ^{13}C -NMR en 46,5, 50,2, 60,6, 164,7, 166,7, 167,6, y 190,1 δ en dimetilsulfóxido- d_6 .

La solicitud se refiere también por lo menos parcialmente, a un procedimiento para preparar un polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

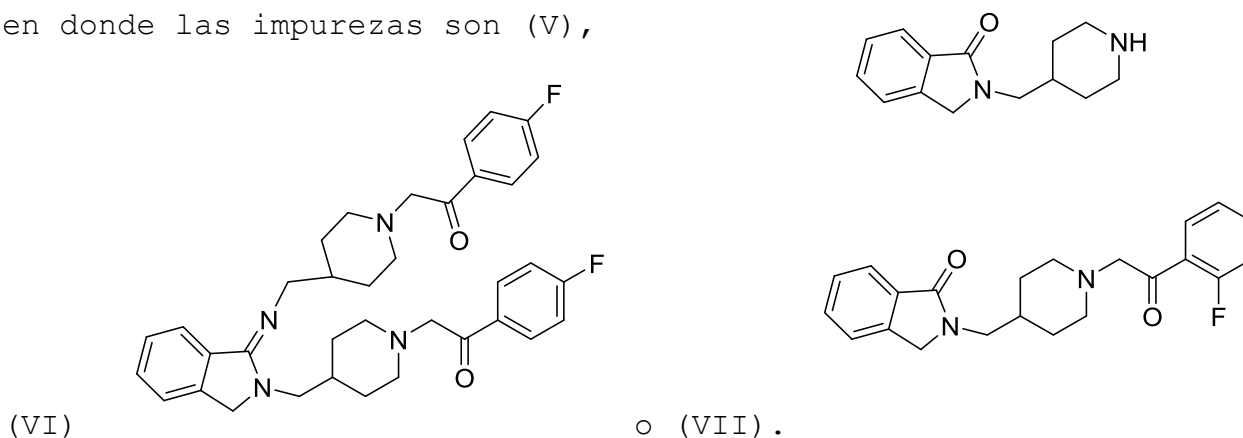
En una realización, la divulgación se refiere a un procedimiento para fabricar la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O se prepara mediante un procedimiento que comprende: (1) reacción de la base libre del Compuesto (I) con ácido clorhídrico en acetona, y (2) calentamiento del Compuesto (I) crudo en acetona y agua, seguido por enfriamiento, filtración y secado a presión reducida.

La divulgación se refiere también, por lo menos parcialmente, a un procedimiento para preparar una forma de gran pureza de un polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O. En una realización, la forma de gran pureza de un polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es la Forma (A). En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 90%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 92%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 94%.

En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 95%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 96%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 97%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 98%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 99%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 99,5%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 99,6%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 99,7%. En una realización, la Forma (A) tiene una pureza por lo menos de 99,8%.

La divulgación se refiere también, por lo menos parcialmente, a un procedimiento para preparar una forma polimórfica del Compuesto (I)·HCl·2H₂O con cantidades mínimas de impurezas. En una realización, la forma polimórfica del Compuesto (I)·HCl·2H₂O con cantidades mínimas de impurezas es la Forma (A). En una realización, la forma de un polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O con cantidades mínimas de impurezas es la Forma (A), en donde las impurezas son (V),



En una realización, la Forma (A), contiene menos de 3% de las impurezas (V), (VI), y (VII) combinadas. En una realización, la Forma (A), contiene menos de 2,5% de las impurezas (V), (VI), y

(VII) combinadas. En una realización, la Forma (A), contiene menos de 2% de las impurezas (V), (VI), y (VII) combinadas. En una realización, la Forma (A) contiene menos de 1,5% de las impurezas (V), (VI), y (VII) combinadas. En una realización, la Forma (A), contiene menos de 1% de las impurezas (V), (VI), y (VII) combinadas. En una realización, la Forma (A), contiene menos de 0,5% de las impurezas (V), (VI), y (VII) combinadas.

En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,5% de la impureza (V). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,2% de la impureza (V). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0.1% de la impureza (V).

En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 1% de la impureza (VI). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,5% de la impureza (VI). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,2% de la impureza (VI). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,1% de la impureza (VI).

En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 1% de la impureza (VII). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,5% de la impureza (VII). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,2% de la impureza (VII). En otra realización, la Forma (A) contiene menos de 0,1% de la impureza (VII).

La divulgación se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O y uno o más diluyentes, excipientes, o portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden la Forma (A) del Compuesto

(I)·HCl·2H₂O y uno o más diluyentes, excipientes, o portadores farmacéuticamente aceptables.

La divulgación se refiere también a un método para tratar una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un polimorfo del Compuesto (I)·HCl·2H₂O o una composición farmacéutica de éste, a un sujeto que lo necesita.

En una realización, la divulgación se refiere también a un método para tratar una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O, o una composición farmacéutica de éste, a un sujeto que lo necesita.

En una realización, la enfermedad neuropsiquiátrica es esquizofrenia.

El término "polimorfo" es sinónimo de "polimorfo cristalino", "cristal polimorfo", "forma cristalina" y "forma polimórfica." Cada término se refiere a una estructura de cristal en la cual el Compuesto (I)·HCl·2H₂O se cristaliza en una disposición específica de aglomeración cristalina, es decir, la Forma (A), la que tiene la misma composición elemental del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

Las diferencias en las propiedades físicas exhibidas por los polimorfos afectan parámetros farmacéuticos tales como estabilidad en el almacenamiento, capacidad de compresión y densidad (importante en la formulación y la fabricación del producto) y tasas de disolución (un factor importante en la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser también el resultado de cambios en la reactividad química (por

ejemplo, oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo o una forma amorfa) o propiedad mecánica (por ejemplo, las tabletas se desmenuzan mientras están almacenadas cuando un polimorfo o forma amorfa ayudado cinéticamente se convierte en un polimorfo o forma amorfa termodinámicamente más estable) o en ambos (por ejemplo, las tabletas de un polimorfo o una forma amorfa son más susceptibles a romperse cuando tienen un alto contenido de humedad). Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, sería más probable que un polimorfo o forma amorfa formara solvatos o podría ser difícil filtrar y lavarlo para que quedara libre de impurezas (por ejemplo, la forma y la distribución de tamaño de las partículas podría ser diferente entre un polimorfo y una forma amorfa).

Se puede obtener un polimorfo de una molécula por muchos métodos, como se conoce en la especialidad. Tales métodos incluyen, pero no están limitados a recristalización de la hornada, enfriamiento de la hornada, recristalización con solvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor y sublimación.

Las técnicas para la caracterización de polimorfos incluyen pero no están limitadas a calorimetría de exploración diferencial (DSC), difracción de polvo con rayos X (XRPD), difracción de rayos X de un solo cristal, espectroscopía vibracional (por ejemplo, IR y espectroscopía Raman), TGA, DTA, DVS, NMR en estado sólido, microscopía óptica etapa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis del tamaño de

partícula (PSA), análisis del área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Como se usa en la presente, el término "forma amorfa" se refiere a la forma de una sustancia en estado sólido no cristalino.

Como se usa en la presente, un compuesto es "estable" cuando no se observan cantidades significativas de productos de degradación en condiciones de humedad constantes (por ejemplo, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, y 95% de humedad relativa, exposición a la luz y temperaturas (por ejemplo, superiores a 0°C, tales como 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, y 70°C) a lo largo de un cierto período (por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas y cuatro semanas). No se considera que un compuesto es estable en una cierta condición cuando aparecen impurezas de degradación o un porcentaje del área (por ejemplo, AUC caracterizada por HPLC) de impurezas existentes empieza a crecer. El grado de incremento de la degradación en función del tiempo es importante para determinar la estabilidad del compuesto.

Como se usa en la presente, el término "mezclar" significa combinar, reunir, agitar, sacudir, remolinar o batir. El término "agitar" significa mezclar, sacudir, batir o remolinar. El término "mover" significa mezclar, sacudir, revolver o remolinar.

A menos que se indique explícitamente otra cosa, los términos "aproximadamente" y "alrededor de" son sinónimos. En una realización, "aproximadamente" y "alrededor de" se refieren a la cantidad, el valor o la duración citados $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, o $\pm 0,5\%$. En otra realización,

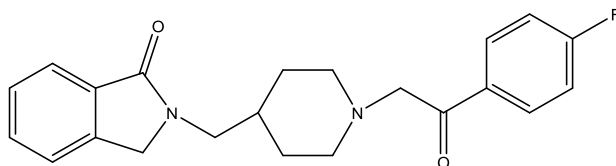
“aproximadamente” y “alrededor de” se refieren a la cantidad, el valor o la duración enumerados $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$ o ± 2 . En otra realización más, “aproximadamente” y “alrededor de” se refieren a la cantidad, el valor o la duración informado $\pm 5\%$.

Cuando los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se usan al citar los picos de XRPD, estos términos se refieren al pico de difracción de rayos X de polvo citado $\pm 0,5^\circ 2\theta$, $\pm 0,4^\circ 2\theta$, $\pm 0,3^\circ 2\theta$, $\pm 0,2^\circ 2\theta$, o $\pm 0,1^\circ 2\theta$. En otra realización, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se refieren al pico de difracción de rayos X de polvo informado $\pm 0,2^\circ 2\theta$. En otra realización, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se refieren al pico de difracción de rayos X de polvo en la lista $\pm 0,1^\circ 2\theta$.

Cuando los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se usan al citar la temperatura o el intervalo de temperatura, estos términos se refieren a la temperatura o al intervalo de temperatura citado $\pm 5^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$, o $\pm 1^\circ\text{C}$. En otra realización, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se refieren a la temperatura o al intervalo de temperatura citado $\pm 2^\circ\text{C}$.

Compuesto (I)

La divulgación proporciona formulaciones farmacéuticas del Compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan una concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) y un área

bajo la curva (AUC) del Compuesto (I) y sus dos metabolitos activos (BFB-520 y BFB-999) a niveles asociados con una respuesta terapéutica mejorada y menos reacciones adversas (por ejemplo, prolongación de intervalos QT).

En una realización, las formulaciones de la divulgación aumentan la concentración plasmática máxima de ($C_{\max}$) y el área bajo la curva (AUC) de BFB-999 y al mismo tiempo reducen la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) y el área bajo la curva (AUC) de BFB-520.

En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan una concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) del Compuesto (I) inferior a 50 ng/mL, inferior a 45 ng/mL, inferior a 40 ng/mL, inferior a 35 ng/mL, inferior a 30 ng/mL, inferior a 25 ng/mL, inferior a 20 ng/mL, inferior a 15 ng/mL o inferior a 10 ng/mL. En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan un AUC del Compuesto (I) inferior a 400 hr*ng/mL, inferior a 350 hr*ng/mL, inferior a 300 hr*ng/mL, inferior a 250 hr*ng/mL, inferior a 200 hr*ng/mL, inferior a 150 hr*ng/mL, o inferior a 100 hr*ng/mL.

En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan una concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) de BFB-520 inferior a 5,0 ng/mL, inferior a 4,5 ng/mL, inferior a 4,0 ng/mL, inferior a 3,5 ng/mL, inferior a 3,0 ng/mL, inferior a 2,5 ng/mL, inferior a 2,0 ng/mL, inferior a 1,5 ng/mL, o inferior a 1,0 ng/mL. En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan un AUC de BFB-520 inferior a 40 hr*ng/mL, inferior a 35 hr*ng/mL, inferior a 30 hr*ng/mL, inferior a 25 hr*ng/mL, inferior a 20 hr*ng/mL, inferior a 15 hr*ng/mL, o inferior a 10 hr*ng/mL. En una realización, BFB-520

está asociado con la prolongación de intervalos QT a niveles supra terapéuticos.

En una realización, para evitar la prolongación de QT, la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) del Compuesto (I) y BFB-520 no debe exceder de 80 ng/mL y 12 ng/mL respectivamente. En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan una $C_{\max}$ de BFB-520 inferior a 10 ng/mL, inferior a 9,0 ng/mL, inferior a 8,0 ng/mL, inferior a 7,0 ng/mL, inferior a 6,0 ng/mL, 5,0 ng/mL, inferior a 4,5 ng/mL, inferior a 4,0 ng/mL, inferior a 3,5 ng/mL, inferior a 3,0 ng/mL, inferior a 2,5 ng/mL, inferior a 2,0 ng/mL, inferior a 1,5 ng/mL, o inferior a 1,0 ng/mL. En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan una $C_{\max}$ de BFB-999 inferior a 5,0 ng/mL, inferior a 4,5 ng/mL, inferior a 4,0 ng/mL, inferior a 3,5 ng/mL, inferior a 3,0 ng/mL, inferior a 2,5 ng/mL, inferior a 2,0 ng/mL, inferior a 1,5 ng/mL o inferior a 1,0 ng/mL. En una realización, las formulaciones de la divulgación proporcionan un AUC de BFB-999 inferior a 40 hr*ng/mL, inferior a 35 hr*ng/mL, inferior a 30 hr*ng/mL, inferior a 25 hr*ng/mL, inferior a 20 hr*ng/mL, inferior a 15 hr*ng/mL o inferior a 10 hr*ng/mL.

En una realización, las formulaciones de la divulgación comprenden alrededor de 1-100 mg del Compuesto (I), alrededor de 1-75 mg del Compuesto (I), alrededor de 2-75 mg del Compuesto (I), alrededor de 5-75 mg del Compuesto (I), alrededor de 10-75 mg del Compuesto (I), alrededor de 15-75 mg del Compuesto (I), alrededor de 15-70 mg del Compuesto (I), alrededor de 15-65 mg del Compuesto (I). En una realización, las formulaciones de la divulgación comprenden alrededor de 16 mg del Compuesto (I), alrededor de 32

mg del Compuesto (I), alrededor de 40 mg del Compuesto (I), o alrededor de 64 mg del Compuesto (I).

En una realización, las formulaciones de la divulgación son adecuadas para una administración crónica (por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, dos meses, cuatro meses, seis meses, ocho meses, diez meses, un año, dos años, tres años, cuatro años y cinco años).

En una realización, las formulaciones de la divulgación se administran una vez al día.

En una realización, las formulaciones de la divulgación se administran a un sujeto en ayunas. En una realización, las formulaciones de la divulgación se administran a un sujeto por lo menos 4 horas después que el sujeto ha tomado una comida, por lo menos 6 horas después que el sujeto ha tomado una comida, por lo menos 8 horas después que el sujeto ha tomado una comida, por lo menos 10 horas después que el sujeto ha tomado una comida, por lo menos 12 horas después que el sujeto ha tomado una comida. En una realización, las formulaciones de la divulgación se administran a un sujeto después que se ha alimentado. En una realización, las formulaciones de la divulgación se administran a un sujeto dentro de 4 horas después que el sujeto ha tomado una comida, dentro de 3 horas después que el sujeto ha tomado una comida, dentro de 2 horas después que el sujeto ha tomado una comida, dentro de 1 hora después que el sujeto ha tomado una comida o dentro de 0,5 hora después que el sujeto ha tomado una comida.

Por "una comida" se quiere decir cualquier cantidad de alimento, que incluye cualquier fuente de carbohidrato, proteína, aminoácido, etc.

En una realización, las formulaciones de la divulgación son adecuadas para administración oral, administración, intravenosa, administración intramuscular o administración subcutánea. En una realización, las formulaciones de la divulgación son adecuadas para administración oral. En una realización, las formulaciones de la divulgación están en la forma de una tableta o cápsula.

En una realización, la formulación para tabletas comprende el Compuesto (I), un modificador de liberación, un relleno, un fluidificante, y un lubricante. En una realización, el modificador de liberación es hipromelosa (por ejemplo, hipromelosa K100LV CR, hipromelosa K4M CR, hipromelosa E50, o una combinación de éstas) En una realización, el relleno es celulosa microcristalina, lactosa o una combinación de éstas. En una realización, el fluidificante es sílice coloidal anhidra. En una realización, el lubricante es estearato de magnesio, Kolliwax HCO, fumarato de estearilo sódico o una combinación de estos.

En otra realización, la formulación para tabletas puede comprender además un aglomerante, tal como hidroxipropilcelulosa. En otra realización la formulación para tabletas puede comprender además un disgregante, tal como crospovidona. En otra realización, la formulación para tabletas puede comprender además un antiadherente, tal como talco. En otra realización, la formulación para tabletas puede comprender además un ajustador de pH, tal como un ácido orgánico o inorgánico o una base orgánica o inorgánica. En otra realización, la formulación para tabletas puede comprender además un agente edulcorante, tal como un azúcar (por ejemplo, manitol).

En una realización, el perfil de liberación de la formulación para tabletas se controla variando la cantidad de modificador de liberación en la formulación. En una realización, la tasa de liberación del Compuesto (I) desde la formulación para tabletas es reducida aumentando la cantidad del modificador de liberación.

En una realización, las formulaciones de la divulgación están en una forma de liberación inmediata. En una realización, las formulaciones de la divulgación están en una forma de liberación modificada. En una realización, las formulaciones de liberación modificada están en una forma de liberación lenta- (tasa de liberación de 16-24 horas), media (tasa de liberación de 10-12 horas) o rápida (tasa de liberación de 5-7 horas).

En una realización, las formulaciones de la divulgación están en una forma de liberación controlada.

En una realización, las formulaciones de la divulgación están en una forma de liberación sostenida (por ejemplo, la liberación tiene lugar por lo menos en 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 18 horas, o 24 horas). En una realización, las formulaciones de la divulgación están en una forma de liberación sostenida lenta.

La divulgación se refiere también a métodos para tratar enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos, en particular, esquizofrenia, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación del invento a un sujeto que lo necesita.

En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar por lo menos un síntoma de enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos, en particular, esquizofrenia, que comprende

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación del invento a un sujeto que lo necesita.

En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar por lo menos un síntoma de la esquizofrenia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación del invento a un sujeto que lo necesita.

En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar por lo menos un síntoma de la esquizofrenia, que comprende administrar una formulación del invento a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad del Compuesto (I) está en el intervalo de alrededor de 1-100 mg, alrededor de 1-75 mg, alrededor de 2-75 mg, alrededor de 5-75 mg, alrededor de 10-75 mg, alrededor de 15-75, alrededor de 15-70 mg o alrededor de 15-65 mg.

En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar por lo menos un síntoma de la esquizofrenia, que comprende administrar una formulación del invento a un sujeto que lo necesita, en donde la cantidad del Compuesto (I) es alrededor de 16 mg, alrededor de 32 mg, alrededor de 40 mg, o alrededor de 64 mg.

En una realización, las formulaciones de la divulgación son administradas para tratar o mitigar por lo menos un síntoma de la esquizofrenia asociado con los síntomas negativos y/o positivos de la esquizofrenia, función cognitiva, arquitectura y continuidad del sueño, y funcionamiento social.

En otra realización, las formulaciones de la divulgación son administradas para mejorar síntomas depresivos.

En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar por lo menos una condición o trastorno asociado con

depresión, que comprende administrar una formulación del invento a un sujeto que lo necesita.

En otra realización, se proporciona un método para mejorar el sueño, tal como la arquitectura y continuidad del sueño, que comprende administrar una formulación del invento a un sujeto que lo necesita.

En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar por lo menos un aspecto de un trastorno del sueño en un sujeto que padece enfermedades y trastornos neuropsiquiátricos, en particular esquizofrenia, que comprende administrar una formulación del invento al sujeto. En una realización, se trata por lo menos un aspecto de un trastorno del sueño. En otra realización, se mejora por lo menos un aspecto de un trastorno del sueño. En un aspecto, la desorganización por lo menos de un trastorno del sueño está asociada con esquizofrenia.

Es posible tratar diversos aspectos del sueño, los que incluyen pero no están limitados a latencia del inicio del sueño, latencia hasta sueño persistente, distribución del sueño de ondas lentas a través del período de tiempo del sueño, uno o más segmentos del período de tiempo del sueño, continuidad total del sueño y arquitectura del sueño.

El deterioro cognitivo es la reducción de la capacidad de pensar, concentrarse, formular ideas, razonar y recordar. En una realización, se proporciona un método para tratar o mitigar el deterioro cognitivo o mejorar la cognición que comprende administrar una formulación del invento a un sujeto que lo necesita. En una realización, se proporciona un método para tratar la esquizofrenia sin provocar un deterioro cognitivo.

En una realización, se proporciona un método para tratar la esquizofrenia y restituir, intensificar y mejorar la cognición en un sujeto después que se ha suspendido el tratamiento con otro ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, un compuesto antidepresivo.

En una realización, se proporciona un método para tratar la esquizofrenia en combinación con un ingrediente farmacéutico activo que deteriora la cognición (por ejemplo, un compuesto antidepresivo que deteriora la cognición), sin causar o aumentar el deterioro cognitivo, o para mejorar, intensificar o restituir la cognición en un sujeto.

En otra realización, el deterioro cognitivo presente en un sujeto que padece esquizofrenia es tratado o mitigado por la administración de una formulación del invento al sujeto. Como se entenderá basándose en la presente divulgación, la modificación de los parámetros del sueño puede mejorar la cognición. A manera de un ejemplo no limitativo, la mejora en el sueño de ondas lentas (SWS) y/o un aumento de éste mejora la cognición. En un aspecto, se mejora la cognición en general. En otro aspecto, se mejoran uno o más aspectos de la cognición, que incluyen entre otros, consolidación de la memoria, funciones ejecutivas, memoria verbal y fluidez verbal. En una realización, la cognición es mejorada en un sujeto hasta el punto donde se restituye la cognición normal en el sujeto. En otra realización, la cognición es mejorada en un sujeto más allá del punto de cognición normal en el sujeto, de manera que los niveles de cognición en el sujeto son mejorados.

En una realización, la cognición es mejorada en un sujeto que padece esquizofrenia.

El ingrediente activo es el Compuesto (I) (conocido también como CYR-101 y MT-210). La patente de EE.UU. No. 7.166.617, incorporada en la presente por referencia en su totalidad, divulga derivados de amidas cíclicas que incluyen el Compuesto (I), monoclóridato de 2-{1-[2-(4-Fuorofenil)-2-oxoetil]piperidin-4-ilmetil}-2,3-dihidroisoindol-1-ona dihidratado. Se encontró que los derivados divulgados en la patente de EE.UU. No. 7.166.617 tenían una alta afinidad por el sitio sigma de unión a ligando y una baja constante de inhibición K_i para sigma 1 y/o sigma 2. Se encontró también que estos compuestos tenían un perfil de unión selectivo completamente diferente de aquellos de compuestos convencionales conocidos, y eran útiles para el tratamiento de enfermedades que pueden ser tratadas en forma terapéutica y/o preventiva por la función de control nervioso de los ligandos a sigma.

Las formulaciones del Compuesto (I) como se describen en la presente representan un hito importante en un esfuerzo para desarrollar formulaciones personalizadas de terapias neuropsiquiátricas que se basan en perfiles óptimos de eficacia, seguridad, tolerabilidad y farmacocinética. Las formulaciones descritas en la presente son capaces de dirigirse a áreas significativas de una necesidad insatisfecha en el tratamiento de síntomas negativos, deterioros cognitivos y trastornos del sueño, al mismo tiempo que ofrecen un perfil de seguridad muy favorable.

Las formulaciones de la divulgación son capaces de mantener los niveles plasmáticos del Compuesto (I) a través del curso de un día mientras reducen los niveles de BFB-520 y aumentan los niveles de BFB-999 asociados con mejoras en el sueño debido a su afinidad con 5-HT_{2A} y receptores histaminérgicos H₁. Se muestra

que las formulaciones de la divulgación bajan los niveles de BFB-520, que está asociado con la prolongación de los intervalos QT a niveles supra-terapéuticos.

El intervalo QT representa la duración de la despolarización y siguiente repolarización ventricular, y es medido desde el comienzo del complejo QRS hasta el fin de la onda T. Un retardo en la repolarización cardíaca crea un ambiente electrofisiológico que favorece el desarrollo de arritmias cardíacas, aún más claramente *torsade de pointes* (TdP), pero posiblemente también otras taquiarritmias ventriculares. TdP es una taquiarritmia ventricular polimórfica que aparece en el ECG como un torcimiento continuo del vector del complejo QRS alrededor de la línea de base isoeléctrica. Una característica de TdP es una prolongación pronunciada del intervalo QT en el latido supraventricular que precede a la arritmia. TdP puede degenerarse hasta producir fibrilación ventricular, conduciendo a la muerte súbita. De acuerdo con ICH-E14 sobre Evaluación Clínica de la Prolongación del Intervalo QT/QTc y Potencial Proarrítmico de los Fármacos No Antiarrítmicos, debe considerarse suspender una prueba clínica en un sujeto si hay una marcada prolongación del intervalo QT/QTc durante el tratamiento con el fármaco del estudio, especialmente si la medición se obtiene de más de un ECG.

La divulgación proporciona una formulación óptima que reduce el riesgo de prolongación del intervalo QT/QTc y logra una estrategia de dosificación una vez al día para facilitar el cumplimiento terapéutico del paciente.

Definiciones

En otras realizaciones, como se expone más detalladamente en otra parte de la presente, se puede optimizar la

dosificación y el régimen de dosis para el Compuesto (I) y/o la Forma A del Compuesto (I) basándose en la salud y condición del sujeto que va a ser tratado, como también en el resultado deseado del tratamiento.

El término "receptor", como se usa en la presente, significa una molécula, con la cual pueden interactuar específicamente una o más clases de moléculas de señalización. Por ejemplo, el receptor 5-HT_{1A} es un subtipo del receptor 5-HT, que se une al neurotransmisor serotonina ("5-hidroxitriptamina").

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluyendo a mamíferos, tales como humanos, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, pero que no están limitados a estos.

El término "tratar" (y los términos correspondientes "trata" y "tratamiento") incluye el tratamiento paliativo, restaurativo y preventivo ("tratamiento profiláctico") de un sujeto. El término "tratamiento paliativo" se refiere al tratamiento que facilita o reduce el efecto o la intensidad de una condición en un sujeto sin curar la condición. El término "tratamiento preventivo" (y el término correspondiente "tratamiento profiláctico") se refiere al tratamiento que evita la ocurrencia de una condición en un sujeto. El término "tratamiento restaurativo" ("curativo") se refiere al tratamiento que detiene el avance, reduce las manifestaciones patológicas o elimina por completo una condición en un sujeto. El tratamiento puede realizarse con una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, sal o composición que produce la respuesta biológica o medicinal de un tejido, sistema o sujeto que está siendo buscada por un individuo tal como un investigador, médico, veterinario o clínico. Se

entenderá también que el término "tratamiento" incluye no solo una remisión completa de todos los síntomas experimentados por el individuo tratado, sino también el alivio de uno o más síntomas existentes, además de la prevención de la ocurrencia de síntomas por la administración preventiva de un compuesto de la formula I a un individuo que es propenso o que es probable que desarrolle cualquiera de los síntomas, tales como aquellos con una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico crónico o recurrente.

El término "liberación modificada" como se usa en la presente puede entenderse como que el escape del fármaco desde la tableta ha sido modificado de alguna manera. Generalmente esto consiste en hacer más lenta la liberación del fármaco para que el medicamento no tenga que ser tomado con demasiada frecuencia y por lo tanto mejore el cumplimiento terapéutico. El otro beneficio de modificar la liberación es que la liberación del fármaco es controlada y hay picos y valles más pequeños en los niveles de la sangre, reduciendo por lo tanto la posibilidad de efectos máximos aumentando la probabilidad de la eficacia terapéutica por períodos de tiempo más largos.

El patrón de liberación de fármacos de las formas de dosificación con liberación modificada (LM) es cambiado deliberadamente de aquel de una formulación convencional (de liberación inmediata) para lograr un objetivo terapéutico deseado o un mejor cumplimiento terapéutico del paciente. Los tipos de productos de fármacos LM pueden incluir de liberación retardada (por ejemplo, con recubrimiento entérico), de liberación extendida (ER), y tabletas que se desintegran por vía oral (ODT).

Se puede usar el término formulación de liberación modificada para describir una formulación que cambia el tiempo

y/o la tasa de liberación de la sustancia farmacológica. Una forma de dosificación con liberación modificada es una formulación en la cual las características de tiempo y/o ubicación de la liberación del fármaco se escogen para llevar a cabo objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas de dosificación convencionales tales como soluciones, ungüentos, o formas de dosificación que se disuelven rápidamente. Se reconocen varios tipos de productos farmacéuticos orales de liberación modificada que incluyen a los que siguen.

Una formulación de liberación prolongada se refiere a una formulación que permite reducir por lo menos el doble de la frecuencia de dosificación comparada con una forma de dosificación de liberación inmediata (convencional). Los ejemplos de formas de dosificación de liberación prolongada incluyen productos farmacéuticos de liberación controlada, de liberación sostenida y de actuación prolongada.

Una formulación de liberación retardada se refiere a una formulación que libera una porción o porciones discreta(s) del fármaco en un momento que no es rápidamente después de la administración. Una porción inicial puede ser liberada rápidamente después de la administración. Las formas de dosificación con recubrimiento entérico son productos comunes de liberación retardada, (por ejemplo, aspirina y otros productos NSAID con recubrimiento entérico)

El término "compuestos de la divulgación" o "compuesto de la divulgación" se refiere al Compuesto (I), la Forma A del Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos como se describe en la presente.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente con respecto a un compuesto o composición, se refiere a una forma del compuesto o composición que puede aumentar o intensificar la solubilidad o la disponibilidad del compuesto en un sujeto, a fin de promover o intensificar la biodisponibilidad del compuesto o composición.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" es para describir una forma de sal de una o más de las composiciones de la presente que son presentadas para aumentar la solubilidad del compuesto, por ejemplo, en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente con el fin de fomentar la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos y/o las composiciones. En una realización, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalino térreos tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre otros numerosos ácidos muy conocidos en la especialidad farmacéutica. Las sales de sodio y potasio son preferidas particularmente como sales de neutralización de ácidos carboxílicos y fosfatos ácidos libres containing y composiciones contenidas en la presente divulgación. El término "sal" significará cualquier sal consistente con el uso de los compuestos incluidos en la presente divulgación. En el caso donde los compuestos se usan en indicaciones farmacéuticas que incluyen el tratamiento de la depresión, el término "sal" tendrá el significado de una sal farmacéuticamente aceptable, consistente con el uso de los compuestos como agentes farmacéuticos

Como se usa en la presente, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto original y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos, si los hay. Los ejemplos no limitativos de tales sales son (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares) y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico; (b) sales de adición de base formadas con cationes metálicos polivalentes tales como zinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio y similares, o con un catión orgánico formado de N,N-dibenciletilen-diamina, amonio, o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b); por ejemplo, una sal de tanato de zinc o similares.

En una realización, las composiciones comprenden sales de adición de base del presente compuesto. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales de bases no tóxicas incluyen aquellas derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina

solubles en agua tal como N-metilglucamina (meglumina), y el alcanolamonio de bajo peso molecular, y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otras, pero no están limitadas a éstas.

Una "composición" o una "composición farmacéuticamente aceptable" es una formulación que contiene un compuesto del invento o una sal, solvato, éster o conjugado de aminoácidos de éste. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, las que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, una tableta, una sola bomba en un inhalador de aerosol, o una ampolla. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación de un compuesto del invento o sales de éste) en una dosis unitaria de la composición es una cantidad efectiva y es variada de acuerdo con el tratamiento particular incluido. Un experto en la especialidad apreciará que a veces es necesario efectuar variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la edad y condición del paciente. La dosificación dependerá también de la vía de administración. Se contemplan diversas vías, las que incluyen oral, ocular, oftálmica, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de este invento incluyen polvos, rocíos, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En otra realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera preservantes, tampones o propelentes que se requieran.

En ciertas realizaciones, las formulaciones o composiciones farmacéuticas del presente invento pueden contener además otros componentes adjuntos encontrados convencionalmente en composiciones farmacéuticas, a sus niveles de uso establecidos en la especialidad. Por ejemplo, de esta manera las composiciones pueden contener otros materiales útiles para formular físicamente diversas formas de dosificación de las composiciones del presente invento, tales como colorantes, agentes saborizantes, preservantes, antioxidantes, agentes de opacidad, agentes espesantes y estabilizadores. Sin embargo, cuando se agreguen tales materiales, no deben interferir en forma indebida con las actividades biológicas de los componentes de las composiciones del presente invento. Las formulaciones pueden ser esterilizadas y, si se desea, mezcladas con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, preservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas y similares que no interactúen en forma dañina con el (los) oligonucleótido(s) de la formulación.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas del presente invento comprenden uno o más excipientes. En algunas de tales realizaciones, los excipientes se seleccionan de agua, soluciones de sal, alcohol, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilasa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

En ciertas realizaciones una composición farmacéutica del presente invento es preparada usando técnicas conocidas, las que incluyen pero no están limitadas a mezcla, disolución,

granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o procesos de formación de tabletas.

Las modificaciones de un compuesto pueden afectar la solubilidad, biodisponibilidad y actividad metabólica de la especie activa, proporcionando así control sobre la entrega de la especie activa. Además, las modificaciones pueden afectar la actividad deseada del compuesto, aumentando en algunos casos la actividad sobre el compuesto original. Esto puede ser evaluado fácilmente preparando el derivado y sometiendo a prueba su actividad antidepresiva de acuerdo con los métodos comprendidos en la presente, u otros métodos conocidos por los expertos en la especialidad.

Las composiciones comprendidas en la presente pueden ser administradas por vía oral. En otras realizaciones, las composiciones pueden ser administradas por vía parenteral, por un rocío para inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, percutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Como entenderá el operador experto teniendo en cuenta las realizaciones comprendidas aquí, los medios de administración y la dosificación del ingrediente activo o de los ingredientes activos (por ejemplo, se puede ajustar un compuesto de la formula I) hacia arriba o hacia abajo basándose en la vía de administración seleccionada. Por otra parte, se entenderá también que se puede desear optimizar la dosificación del ingrediente activo para cualquier forma de dosificación seleccionada y puede lograrse usando los métodos

descritos en la presente o conocidos en la especialidad para evaluar la eficacia de los compuestos antipsicóticos.

Las composiciones farmacéuticas incluidas aquí pueden ser administradas por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para la vía oral, que incluye pero que no están limitada a cápsulas, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de tabletas para uso oral, los portadores que se utilizan corrientemente incluyen lactosa y almidón de maíz. En una realización, se agregan también agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y/o almidón de maíz seco, como dos ejemplos no limitantes. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo es combinado con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se puede agregar también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

En una realización, las formulaciones del presente invento pueden ser administradas junto con uno o más medicamentos distintos. Tales medicamentos distintos pueden ser administrados o administrados conjuntamente en las formas y dosis conocidas en la especialidad.

El término "administración conjunta" o "terapia combinada" se usa para describir una terapia en la cual se utilizan por lo menos dos compuestos para tratar al mismo tiempo la esquizofrenia u otra enfermedad o condición neuropsiquiátrica descrita en la presente. En una realización, se usan por lo menos dos compuestos en cantidades efectivas para tratar al mismo tiempo la esquizofrenia u otra enfermedad o condición neuropsiquiátrica. En otra realización, se usan por lo menos dos compuestos, la

combinación de los cuales contiene una cantidad efectiva, para tratar al mismo tiempo la esquizofrenia u otra enfermedad o condición neuropsiquiátrica descrita en la presente. En una realización, el resultado del tratamiento con los por lo menos dos compuestos puede ser agregado a los resultados del tratamiento obtenidos usando cada compuesto por separado, ya sea directamente aditivo, o aditivo en un grado menor que los resultados obtenidos con los dos compuestos por separado. En una realización, el resultado del tratamiento por lo menos con los dos compuestos puede ser sinérgico, en grados variables. En una realización, el resultado del tratamiento con por lo menos dos compuestos puede ser menor que los resultados del tratamiento obtenidos usando cada compuesto por separado. En un aspecto, el resultado del tratamiento con una composición comprendida en la presente es tal que para un compuesto, el resultado del tratamiento es inferior al obtenido con el compuesto por separado, mientras los resultados del tratamiento con respecto a los otros compuestos en la composición sean aproximadamente los mismos que los resultados del tratamiento obtenidos por separado.

Aunque el término "administración conjunta" comprende la administración de dos compuestos activos al paciente al mismo tiempo, no es necesario que los compuestos sean administrados al paciente al mismo tiempo, aunque las cantidades efectivas de los compuestos individuales estarán presentes en el paciente al mismo tiempo.

En una realización, un compuesto como se detalla en la presente puede ser administrado conjuntamente con uno o más antipsicóticos atípicos. Los ejemplos de antipsicóticos atípicos incluyen, pero no están limitados a flufenazina, risperidona,

olanzapina, clozapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, seritindol, zotepina y perospirona. Los ejemplos de antidepresivos útiles en terapia de combinación comprendidos en la presente incluyen pero no están limitados a fluoxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, duloxetina, bupropión.

Síntesis del Compuesto (I)

En la literatura científica pertinente o en textos de referencia estándar en el campo se pueden obtener métodos y procedimientos sintéticos estándar para preparar transformaciones y manipulaciones de moléculas orgánicas y grupos funcionales que incluyen el uso de grupos protectores. Aunque no están limitados a cualquiera o a varias fuentes, los textos de referencia conocidos sobre síntesis orgánica incluyen aquellos de: Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; y Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999.

Un método para preparar el Compuesto (I) se describe en la Patente de EE.UU. No. 7.166.617, siendo incorporado todo el contenido de ella en la presente por referencia.

Composiciones Farmacéuticas de la Forma (A)

del Compuesto (I)·HCl·2H₂O

La divulgación proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O y uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O en una forma adecuada para ser administrada a un sujeto. En una realización,

la composición farmacéutica está a granel o en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, las que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, una tableta, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un pomo. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación de la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O) en una dosis unitaria de la composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular incluido. Un experto en la especialidad apreciará que a veces se necesita efectuar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y condición del paciente. La dosificación dependerá también de la vía de administración. Se contemplan diversas vías, las que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal, y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O incluyen polvos, rocíos, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es mezclada en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera preservantes, tampones o propulsores que se requieran.

Como se usa aquí, la frase "farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores, y/o formas de dosificación que dentro del ámbito de una sólida opinión médica, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otro problema

o complicación, proporcionales a una proporción razonable de beneficio/riesgo.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y no es indeseable biológicamente o en otro sentido, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario además de serlo para uso farmacéutico en humanos. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye uno y más de uno de tales excipientes.

Una composición farmacéutica de la divulgación es formulada para ser compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), y transmucosal. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede ser colocada dentro de ampollas, jeringas desechables o pomos con dosis múltiples hechos de vidrio o de plástico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en la presente, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar, o prevenir una enfermedad o condición identificada o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede ser detectado por cualquier método de ensayo conocido en la especialidad. La cantidad efectiva precisa de la composición farmacéutica para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y magnitud de la condición; y el terapéutico o combinación de terapéuticos seleccionados para la administración. Las cantidades terapéuticamente efectivas para una situación dada pueden determinarse por experimentación de rutina que está dentro de la destreza y el criterio del clínico. En un aspecto, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico. En otro aspecto, la enfermedad o condición que se va a tratar es esquizofrenia.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser calculada inicialmente ya sea en ensayos de cultivos celulares o en modelos animales generalmente de ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal puede usarse también para determinar el intervalo de concentración apropiado y la vía de administración. Tal información puede usarse después para determinar dosis útiles y vías de administración en humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales, por ejemplo, ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población y LD₅₀ (la dosis letal para 50% de la población). La razón de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico,

y puede ser expresado como la razón, LD_{50}/ED_{50} . Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de éste intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del ingrediente activo o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden ser tomados en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de la administración, la combinación o las combinaciones de fármacos, sensibilidades a la reacción, y tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de efecto prolongado pueden ser administradas cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas dependiendo de la vida media y la tasa de depuración de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O pueden ser fabricadas de una manera conocida generalmente, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, retención o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas de una manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento del ingrediente activo para formar preparaciones que puedan ser utilizadas farmacéuticamente. Naturalmente, la formulación apropiada depende de la vía de administración escogida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables o dispersiones que sean estériles. Para administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsipany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto en que sea fácilmente inyectable. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada de la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio solvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de estos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, con el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y con el uso de agentes tensoactivos. Se puede lograr la prevención de la acción de microorganismos por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede producirse incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O en la cantidad requerida en un solvente apropiado con un ingrediente o con una combinación de los ingredientes enumerados antes, según se requiera, seguido por esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O en un vehículo estéril que contenga un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de aquellos enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado al vacío y liofilización, lo que proporciona un polvo de la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución de ésta filtrada y esterilizada previamente.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador comestible farmacéuticamente aceptable. Ellas pueden ser encerradas en cápsulas de gelatina o comprimidas en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O puede ser incorporada con excipientes y usada en la forma de tabletas, pastillas o cápsulas. Las composiciones orales pueden prepararse también usando un portador fluido para usar como un enjuague bucal, en donde la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O en el portador fluido se aplica por vía oral y se usa para enjuagar y ser escupido o tragado. Se puede incluir agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y lo análogo pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un

aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un fluidificante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

Para la administración por inhalación, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es entregada en la forma de un rocío en aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado, el cual contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica puede ser también por un medio transmucosal o transdérmico. Para la administración transmucosal o transdérmica, se usan en la formulación agentes de penetración apropiados para la barrera que va a ser permeada. Tales agentes de penetración se conocen generalmente en la especialidad, y para la administración transmucosal incluyen, por ejemplo, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal puede realizarse mediante el uso de rocíos nasales o supositorios. Para administración transdérmica, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O es formulada en ungüentos, bálsamos, geles o cremas como se conoce generalmente en la especialidad.

La forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O puede prepararse con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán al compuesto para que no sea eliminado rápidamente del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, lo que incluye implantes y sistemas de entrega microencapsulados. Se puede usar

polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la especialidad. Los materiales pueden obtenerse también en el comercio en Alza Corporación y en Nova Pharmaceuticals, Inc. Se puede usar también como portadores farmacéuticamente aceptables suspensiones de liposomas (que incluyen liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales a antígenos virales). Estas pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la especialidad, por ejemplo, como se describe en la Patente de EE.UU. No. 4.522.811 (cuyo contenido es incorporado en la presente en su totalidad).

Es especialmente conveniente formular composiciones orales o parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Como se usa en la presente, forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que va a ser tratado, que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Las especificaciones de las formas de dosificación unitaria de la divulgación son dictadas por las características únicas de la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O y el efecto terapéutico particular que debe lograrse y dependen directamente de ellas.

En las aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo con la aplicación

varían dependiendo del agente, la edad, el peso y la condición clínica del paciente que las recibe y de la experiencia y el criterio del clínico o el facultativo que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada. Las dosis pueden ir desde alrededor de 0,01 mg/kg al día hasta alrededor de 5000 mg/kg al día. En un aspecto, las dosis pueden ir desde alrededor de 1 mg/kg al día hasta alrededor de 1000 mg/kg al día. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 50 g/día; alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 25 g/día; alrededor de 0,1 mg/día a alrededor de 10 g/día; alrededor de 0,1 mg a alrededor de 3 g/día; o alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1 g/día, en dosis únicas, divididas o continuas (dosis que puede ser ajustada para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m², y la edad en años). En otros aspectos, las dosis pueden oscilar desde alrededor de 16 mg del Compuesto (I) al día hasta alrededor de 64 mg del Compuesto (I) al día administrados en una sola dosis. En otro aspecto, las dosis pueden oscilar desde alrededor de 30 mg del Compuesto (I) al día hasta alrededor de 50 mg del Compuesto (I) al día administrados en una sola dosis. En un aspecto, la dosificación del Compuesto (I) en la composición farmacéutica es de 30 mg al día, 31 mg al día, 32 mg al día, 33 mg al día, 34 mg al día, 35 mg al día, 36 mg al día, 37 mg al día, 38 mg al día, 39 mg al día, 40 mg al día, 41 mg al día, 42 mg al día, 43 mg al día, 44 mg al día, 45 mg al día, 46 mg al día, 47 mg al día, 48 mg al día, 49 mg al día, y 50 mg al día administrados en una sola dosis. En una realización, la dosificación del Compuesto (I) en la composición farmacéutica es de 40 mg al día administrados como una sola dosis.

Una cantidad efectiva de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora identificable objetivamente indicada por el clínico u otro observador calificado. Como se usa en la presente, el término "forma de dosificación efectiva" se refiere a la cantidad de la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O para producir el efecto deseado en un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser incluidas en un envase, paquete o dispensador junto con las instrucciones para la administración.

La composición farmacéutica de la divulgación se administra por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, mediante inhalación, por vía bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O se administra por vía oral. Un experto en la especialidad reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

El régimen de dosificación que utiliza la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O se selecciona de acuerdo con diversos factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente, la gravedad de la condición que va a ser tratada, la vía de administración; la función renal y hepática del paciente y el compuesto o sal particular de éste que se emplea. Un médico o veterinario con una destreza normal puede determinar y prescribir sin dificultad la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la condición.

Se pueden encontrar técnicas para la formulación y la administración de los compuestos divulgados de la solicitud en

Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19^a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, se usa la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen rellenos o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. La forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O estará presente en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad deseada de la dosis en el intervalo descrito en la presente.

Todos los porcentajes y razones usados en la presente son en peso, a menos que se indique otra cosa.

Métodos de Tratamiento

La divulgación proporciona también métodos para tratar una enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico en un sujeto que lo necesita administrando a un sujeto que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O, o una composición farmacéutica de éste. La enfermedad o trastorno neuropsiquiátrico puede ser esquizofrenia.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, tales como humanos, ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, pero no están limitados a estos. A los sujetos se les puede haber diagnosticado o no esquizofrenia. Los sujetos pueden presentar uno o más signos o síntomas de esquizofrenia.

En ciertas realizaciones, los sujetos de la divulgación pueden haber sido tratados por esquizofrenia con una o más

terapias con antipsicóticos típicos o atípicos antes, en combinación, o después del tratamiento con una composición farmacéutica que comprende la forma (A) del Compuesto (I). En ciertas realizaciones, los sujetos de la divulgación pueden haber sido tratados por esquizofrenia con una o más terapias con antipsicóticos típicos o atípicos antes del tratamiento con una composición farmacéutica que comprende la forma (A) del Compuesto (I), y las terapias con o antipsicóticos típicos o atípicos pueden haber sido ineficaces para tratar un signo o síntoma de esquizofrenia en el sujeto.

Otras características y ventajas de la divulgación son evidentes en los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología que son útiles para practicar la divulgación.

Los ejemplos no limitan las composiciones, los métodos y los estuches de la divulgación reivindicados. Basándose en la presente divulgación el operador experto puede identificar y emplear otros componentes y metodología que son para practicar la divulgación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se observaron aumentos en el intervalo QTc y parecieron estar relacionados con la exposición al Compuesto (I) y su metabolito BFB-520. La prolongación de QT fue particularmente obvia en un paciente que era un metabolizador deficiente de CYP2D6 y que mostraba altos niveles plasmáticos de BFB-520. Se llevó a cabo un análisis más detallado de la relación entre QT/QTc y el Compuesto (I) y las concentraciones de BFB-520. Se determinó que

para evitar la prolongación de QT, las Cmax del Compuesto (I) y de BFB-520 no deberían exceder de 80 ng/mL y 12 ng/mL respectivamente.

Para evaluar más detalladamente la incidencia de los cambios en QT/QTc desde la línea de base mayores de 30 y 60 ms y la incidencia de valores de QTc mayores de 450, 480 y 500 ms, se realizó el siguiente estudio.

La Parte 1 de este estudio fue diseñada para caracterizar y comparar el perfil farmacocinético (PK) del Compuesto (I) cuando fue administrado como formulaciones de LM, y los efectos de los alimentos, después de la administración de una sola dosis en un diseño de cruce de 6 vías dentro del sujeto.

La Parte 2 del estudio fue diseñada para evaluar el efecto de múltiples dosis de la formulación de LM elegida en los parámetros de seguridad, tolerancia y cardiovasculares. Se evaluarán también los efectos del Compuesto (I) en los parámetros del sueño. En el estudio de CYR-101C01, el Compuesto (I) tuvo efecto en la distribución del sueño de ondas lentas (SWS): el Compuesto (I) aumentó significativamente el SWS en el primer tercio de la noche y lo redujo en el último tercio de la noche. Los resultados sugirieron también que el Compuesto (I) podría tener efectos promotores del sueño ya que mejoró los parámetros de inicio del sueño (latencia de inicio del sueño, latencia hasta sueño persistente). En el estudio actual, se usará el sueño como un marcador biológico que podría ayudar a definir la dosis activa mínima que sería evaluada en el siguiente estudio del paciente. Los parámetros del sueño serán analizados por medio de metodología VWatch.

Las formulaciones usadas en la Parte 1 del estudio fueron seleccionadas de un espacio de diseño con tratamiento

activo, el Compuesto (I) y HPMC, un agente controlador de liberación como las 2 principales variables de la composición. En el eje de la tasa de liberación del espacio de diseño, las formulaciones de LM serán descritas como lentas (tasa de liberación de 16-19 horas), medianas (tasa de liberación de 10-12 horas) o rápidas (tasa de liberación de 5-7 horas). El espacio de diseño bidimensional de la formulación de la composición se muestra en el Esquema 1, donde F1 a F4 representan las formulaciones límite.

La Parte 2 del estudio fue diseñada para evaluar la administración de múltiples dosis de la formulación seleccionada de la Parte 1 a un nivel de dosis bajo y alto comparado con un placebo en un grupo más grande de sujetos que no recibieron tratamiento.

Perfil Farmacológico (Estudios No Clínicos):

En estudios *in vitro* de unión al receptor, el Compuesto (I) demostró un perfil de unión único. El Compuesto (I) se unió con alta afinidad sólo a los receptores 5-HT_{2A}, α 1-adrenérgico y sigma2 (K_i =7,53, 14,43, 8,19 nmol/L, respectivamente). La afinidad hacia los receptores de DA fue algo débil ($IC_{50} > 1000$ nmol/L). Los dos metabolitos principales BFB-520 y BFB-999 mostraron un perfil similar al Compuesto (I), con afinidad más baja a los receptores σ 2, y más baja o igual a aquella del Compuesto (I) para los receptores 5-HT_{2A}, respectivamente

En pruebas funcionales *in vivo*, el Compuesto (I) actuó como un antagonista a los receptores sigma2 y 5-HT_{2A}. Después de la administración oral, el Compuesto (I) aumentó levemente la rotación de dopamina en el accumbens y el cuerpo estriado y aumentó la producción de metabolitos de DA tales como DOPAC y HVA

en el córtex prefrontal a altos niveles de dosis. A niveles de dosis efectivos en modelos animales de actividad antipsicótica, el Compuesto (I) no afectó los niveles de monoamina, en tanto que otros antipsicóticos aumentaron notoriamente la productividad de DA y la producción de DOPAC y HVA, reflejando sus potentes efectos antagonistas de D2.

El Compuesto (I) fue sometido a prueba en machos de ratas Wistar en varios paradigmas de comportamiento diseñados a fin de evaluar el potencial para producir la actividad antipsicótica de los fármacos en humanos. El Compuesto (I) inhibió la hiperlocomoción inducida por metanfetamina, apomorfina y fenciclidina en una forma similar a la de otros antipsicóticos. De igual manera, BFB-520 y BFB-999 también inhibieron la hiperlocomoción inducida por metanfetamina con una ED50 más alta que el Compuesto (I). Además el Compuesto (I) mejoró significativamente el deterioro de la interacción social inducida por PCP después de la administración repetida, en tanto que otros antipsicóticos atípicos no mejoraron este deterioro y mejoraron el deterioro del comportamiento de alternancia espontánea inducido por MK-801.

Farmacología de Seguridad:

En una serie de estudios de farmacología de seguridad, los efectos del Compuesto (I) en la actividad general y el comportamiento, el CNS, la función respiratoria, el sistema gastrointestinal y la excreción de agua y electrolito fueron examinados en ratas en un intervalo de dosis oral de 1 a 30 mg/kg, el Compuesto (I) indujo varios cambios en la actividad general y el comportamiento. Estos signos clínicos fueron observados entre 0,25 y 4 horas después de la dosis y desaparecieron a las 6 horas

después de la dosis. El Compuesto (I) inhibió la función del CNS y redujo los umbrales de convulsión inducida por electroshock. Altas dosis ($> 10 \text{ mg/kg}$) del Compuesto (I) afectaron la función respiratoria, inhibieron el vaciado gástrico, dañaron la membrana gastrointestinal, redujeron el volumen de orina y aumentaron la excreción de potasio en la orina.

Los efectos del Compuesto (I) en el sistema cardiovascular fueron examinados en estudios *in vitro* e *in vivo*. En estudios electrofisiológicos *in vitro* usando músculo papilar de cobayo, el Compuesto (I) a $1 \text{ } \mu\text{M}$ o más prolongó la duración del potencial de acción (APD) y en el mismo grado que risperidona y haloperidol. De igual manera, BFB-520 a $0,1 \text{ } \mu\text{M}$ o más y BFB-999 a $1 \text{ } \mu\text{M}$ o más prolongaron la APD en músculos papilares de cobayo aislado en el mismo grado o con más fuerza que el Compuesto (I). En estudios electrofisiológicos *in vitro* usando células cultivadas que expresaban canales de iones cardíacos clonados, el Compuesto (I) inhibió la corriente de IKr con una IC₅₀ de $0,325 \text{ } \mu\text{M}$, comparable a aquella de risperidona ($0,319 \text{ } \mu\text{M}$). En cuanto a BFB-520, éste bloqueó la corriente de IKr con un IC₅₀ de $0,181 \text{ } \mu\text{M}$ más bajo que aquel del compuesto original pero más alto que aquellos de haloperidol ($0,026 \text{ } \mu\text{M}$), tioridazina ($0,145 \text{ } \mu\text{M}$) o ziprasidona ($0,134 \text{ } \mu\text{M}$).

Perfil Farmacocinético:

Se han realizado estudios farmacocinéticos (PK) del Compuesto (I) particularmente en ratas y monos. Después de una sola administración oral, el Compuesto (I) fue absorbido rápidamente. La radioactividad plasmática tuvo máximos entre 0,63 y 2,75 horas en ratas machos, y entre 3 y 3,5 horas en monos machos. Las tasas de absorción oral fueron de 90,3 a 94,7% en

ratas y 70,0 a 99,9% en monos. Las vidas medias de eliminación de la radioactividad del plasma fueron de 45,13 a 51,52 horas en ratas y 174,74 a 184,78 horas en monos. Las vidas medias de eliminación del Compuesto (I) que no había cambiado fueron de 1,68 a 2,06 horas en ratas, y 1,68 a 2,57 horas en monos. La biodisponibilidad oral absoluta del Compuesto (I) fue de 52,4 a 64,5% en ratas y de 90% o más en monos.

Durante la administración repetida de 1 mg/kg/día por 14 días a ratas machos, la radioactividad plasmática aumentó con el incremento del número de dosis, llegando al estado estacionario después de la 7^a administración. Se evaluó también los efectos de alimento y género en ratas. Cuando se administró el Compuesto (I) por vía oral a ratas que no estaban en ayunas a 1 mg/kg, la radioactividad plasmática tuvo un T_{max} retardado en alrededor de 1 h y una C_{max} reducido hasta alrededor de 72% del valor en ratas machos en ayunas, aunque las AUCs fueron similares en los dos grupos. Además, los parámetros farmacocinéticos para la radioactividad total en ratas hembras fueron comparables a aquellos en ratas machos. Cuando se administró el ¹⁴C-Compuesto (I) por vía oral a ratas lactantes, se consideró que el Compuesto (I) y/o sus metabolitos fueron transferidos rápidamente a la leche y fueron eliminados lentamente.

La absorción del Compuesto (I) fue estudiada también en estudios de toxicidad en dosis únicas y repetidas en ratas y monos para determinar toxicocinética y en estudios de genotoxicidad y desarrollo embriofetal para buscar evidencia de exposición en el plasma. Después de la administración única y repetida los niveles de exposición del Compuesto (I) y sus metabolitos principales BFB-520 y BFB-999 aumentaron de una manera dependiente de la dosis

tanto en ratas como en monos, encontrándose diferencia de género sólo en ratas.

Después de una administración única de BFB-520 en monos los niveles de exposición de BFB-520, el Compuesto (I) y BFB-999 aumentaron con un incremento de la dosis mayor que el proporcionado. BFB-520 alcanzó su máxima concentración dentro de 4 horas después de la dosis, y los T_{max} para el Compuesto (I) y BFB-999 fueron comparables a aquel de BFB-520. Finalmente, la transferencia al cerebro del Compuesto (I) fue estudiada con ratas machos después de la administración oral (10 mg/kg). La C_{max} de las concentraciones plasmática y en el cerebro fueron de 3164,62 ng/mL y 4946,62 ng/g, respectivamente. El valor de K_p (razón de concentración en cerebro/plasma) fue de 1,38 mL/g.

Varios metabolitos (es decir, BFB-999, BFB-520 y BFB-885) fueron detectados en el plasma y la orina de ratas machos y hembras y monos machos después de la administración oral del ^{14}C -Compuesto (I). Las tasas metabólicas en ratas hembras fueron más lentas que en ratas machos pero los perfiles metabólicos fueron similares entre ratas machos y hembras. Aún si se mostró que el Compuesto (I) había sido metabolizado en BFB-520 y BFB-999 por los citocromos P450 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, otros estudios que usan microsomas de hígado humano sugieren que el Compuesto (I) es metabolizado principalmente por una reacción enzimática distinta de las isoformas CYP. En cuanto a BFB-520, fue metabolizado por CYP2D6 y CYP3A4. No se observaron efectos inhibidores notables en las isoformas humanas P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2E1 y 3A4), mientras que se mostró un efecto inhibidor débil en CYP2D6. Una investigación de la interacción entre fármacos del Compuesto (I) en el metabolismo *in vitro*

determinó un valor de IC_{50} de más de 50 μM para los siguientes fármacos acompañantes: ketoconazol, fluvoxamina, paroxetina, y lorazepam.

La principal vía de eliminación de radioactividad en ratas y monos después de una sola administración oral o intravenosa fue a través de las heces. La excreción a la bilis fue de 44,2% dentro de 48 horas después de una sola administración oral a ratas con una cánula en el conducto biliar. Las tasas de excreción urinaria de la radioactividad fueron alrededor de 35% en ratas y monos. La recuperación total de la radioactividad dada fue 101,1% (incluyendo el cadáver) para ratas y 92,6% para monos dentro de 168 horas después de una sola administración oral. Después de la administración repetida a ratas por 14 días, la recuperación total de la radioactividad dada fue 96,6% en orina y heces, y 0,7% en el cadáver dentro de 168 horas después de la última administración. Se determinó que la tasa de circulación enterohepática era alrededor de 27% después de la administración intraduodenal de muestras de bilis de ratas tratadas con el ^{14}C -Compuesto (I).

En una realización, las composiciones pueden ser formuladas de una manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y pueden ser administradas también en formulaciones de liberación controlada.

Ejemplo 2

La Parte 1 del estudio es un diseño de cruce abierto, no aleatorio, de una única dosis, de 6 períodos en 12 sujetos machos sanos CYP 2D6 EM. Para la Parte 1, los sujetos recibirán los siguientes regímenes de una manera no aleatoria:

Régimen A: Prototipo de Formulación 1 de LM: 32 mg de Compuesto (I) de liberación lenta administrado en ayunas.

Régimen B: Prototipo de Formulación 2 de LM administrado en ayunas.

Régimen C: Prototipo de Formulación 3 de LM administrado en ayunas o prototipo de Formulación 1 o 2 administrado en el estado alimentado.

Régimen D: Prototipo de Formulación 4 de LM administrado en ayunas o prototipo de Formulación 1, 2 o 3 administrado en el estado alimentado.

Régimen E: Prototipo de Formulación 5 de LM administrado en ayunas o prototipo de Formulación 1, 2, 3 o 4 administrado en el estado alimentado.

Régimen F: Prototipo de Formulación de LM 1, 2, 3, 4 o 5 administrado en el estado alimentado.

La selección de la Formulación dentro de la Parte 1 se realiza después de una revisión completa de todos los datos recolectados del régimen anterior y la formulación, dosis y requisitos para la visita de retorno opcional para la Parte 2 se hacen después de una revisión completa de todos los datos de la Parte 1.

La Parte 2 del estudio es un diseño cruzado de 3 períodos con técnica doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, de 6 secuencias en 24 sujetos sanos CYP 2D6 EM machos y hembras. Para la Parte 2 en cada uno de los 3 períodos del estudio, los sujetos reciben los siguientes regímenes de una manera aleatoria:

Régimen G: Placebo QD por 7 días

Régimen H: Alta dosis de prototipo de formulación de LM
QD por 7 días

Régimen I: Baja dosis de prototipo de formulación de LM
QD por 7 días

Basándose en el concepto de espacio de diseño anterior, las formulaciones del IMP usadas en la Parte 1 del estudio se seleccionan de un espacio de diseño con tratamiento activo con el Compuesto (I) e Hipromelosa (HPMC) como el agente controlador de liberación (la liberación controlada por la viscosidad de la HPMC basada en la razón de 2 polímeros de HPMC) como las dos variables principales de la composición. La formulación del espacio de diseño bidimensional de la composición se muestra en la Tabla 1, donde F1 a F4 representan las formulaciones de límite. La Parte 2 del estudio está diseñada para evaluar la administración de múltiples dosis de la formulación seleccionada de la Parte 1 a un nivel de dosis bajo y alto comparado con un placebo en un grupo de sujetos más grande que no ha sido sometido a tratamiento.

Tabla 1: Intervalo Cuantitativo de Excipientes de la Composición para el Espacio de Diseño

Componente	16 mg Formulación Lenta 1 % p/p	64 mg Formulación Lenta 2 % p/p	16 mg Formulación rápida 3 % p/p	64 mg Formulación rápida 4 % p/p
Compuesto (I)*	6,40	25,60	6,40	25,60
Hipromelosa K100LV CR	12,00	6,00	36,00	30,00
Hipromelosa K4M CR	24,00	24,00	—	—
Celulosa Microcristalina PH102**	36,10	22,90	36,10	22,90
Lactosa Fastflo 316	20,00	20,00	20,00	20,00

Componente	16 mg Formulación Lenta 1 % p/p	64 mg Formulación Lenta 2 % p/p	16 mg Formulación rápida 3 % p/p	64 mg Formulación rápida 4 % p/p
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	0,50	0,50	0,50
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

* Factor de corrección de sal de 1,2 aplicado.
** La cantidad de Celulosa Microcristalina PH102 será ajustada correspondientemente para mantener el mismo peso de la tableta .

Bajo los detalles de la composición nosotros presentamos por lo tanto los extremos del intervalo de la dosis de 16 - 64 mg del Compuesto (I) y los intervalos para los niveles de Hipromelosa K100LV CR e Hipromelosa K4M CR en la tableta LM, entendiendo que se podría fabricar cualquier formulación intermedia dentro de estos intervalos y ser dosificada como un Producto Medicinal de Investigación (IMP) durante el estudio clínico. Todos los otros componentes de las formulaciones se mantienen constantes con la excepción de Celulosa Microcristalina PH102 que puede ser ajustada para mantener el peso de la tableta basándose en la potencia y pureza de la sustancia farmacéutica y los pesos de Hipromelosa K100LV CR e Hipromelosa K4M CR. La composición final de las formulaciones seleccionadas se registra en los registros de lotes producidos para las fabricaciones de ensayos clínicos.

Composición del Prototipo de Tableta LM del Compuesto (I)
(Formulaciones 1, 2, 3, y 4)

La declaración completa de los componentes y la composición cuantitativa del Prototipo de Tableta LM del Compuesto (I), Formulaciones 1, 2, 3, y 4 se dan en la Tabla 2. En línea con el planteamiento del espacio de diseño de la formulación descrito en la Sección 2.1.P.1, esta formulación representa los extremos

del intervalo de las dosis de 16 - 64 mg del Compuesto (I) y los intervalos en las concentraciones de Hipromelosa K100LV CR e Hipromelosa K4M CR que podrían usarse en el estudio.

Tabla 2: Composición de Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) (Formulaciones 1, 2, 3 y 4)

Componente	16mg Formulación Lenta 1 mg/tableta	64mg Formulación Lenta 2 mg/tableta	16mg Formulación Rápida 3 mg/tableta	64mg Formulación Rápida 4 mg/tableta	Función	Ref. a Estándar
Compuesto (I) ¹	19,20	76,80	19,20	76,80	Activo	Sección DS u otra como sea apropiado
Hipromelosa K100LV CR	36,00	18,00	108,00	90,00	Modif. de Liberación	USP, Ph, Eur., JP
Hipromelosa K4M CR	72,00	72,00	—	—	Modif. de Liberación	USP, Ph, Eur., JP
Celulosa Microcristalina PH102 ²	108,30	68,70	108,30	68,70	Relleno	Ph, Eur., NF, JP
Lactosa Fastflo 316	60,00	60,00	60,00	60,00	Relleno	NF/ USP, Ph. Eur., JP
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,50	1,50	1,50	1,50	Fluidificante	USP, Ph-Eur., JP
Estearato de magnesio	3,00	3,00	3,00	3,00	Lubricante	Ph. Eur., NF, JP
Peso total	300,00	300,00	300,00	300,00		

1 Factor de corrección de sal de 1,2 aplicado.
2 La cantidad de Celulosa Microcristalina PH102 será ajustada correspondientemente para mantener el mismo peso de la tableta.

La Tabla 3 muestra las fórmulas de lotes del Prototipo de Tableta LM con el Compuesto (I), Formulaciones 1, 2, 3 y 4. Estas formulaciones representan los extremos del intervalo de dosificación del Compuesto (I) y las concentraciones de Hipromelosa K100LV CR e Hipromelosa K4M CR que podrían usarse en el estudio. La razón de la composición de Sílice coloidal Anhidra,

Lactosa Fastflo 316 y Estearato de magnesio se mantendrá constante. La razón de la composición de Celulosa Microcristalina PH102 puede ajustarse basándose en la potencia y pureza de la sustancia farmacéutica y los pesos de Hipromelosa K100LV CR e Hipromelosa K4M CR para mantener el peso de la tableta de 300mg.

Tabla 3: Fórmulas de Lotes de “Espacio de Diseño” para Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I)

Componente	16mg Formulación Lenta 1 % p/p	64mg Formulación Lenta 2 % p/p	16mg Formulación Rápida 3 % p/p	64mg Formulación Rápida 4 % p/p
Compuesto (I) ¹	6,40	25,60	6,40	25,60
Hipromelosa K100LV CR	12,00	6,00	36,00	30,00
Hipromelosa K4M CR	24,00	24,00	—	—
Celulosa Microcristalina PH102 ²	36,10	22,90	36,10	22,90
Lactosa Fastflo 316	20,00	20,00	20,00	20,00
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	0,50	0,50	0,50
Estearato de magnesio	1,00	1,00	1,00	1,00
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

¹ Factor de corrección de sal de 1,2 aplicado
² La cantidad de Celulosa Microcristalina PH102 será ajustada correspondientemente para mantener el mismo peso de la tableta.

Esquema 2: Fabricación de Prototipo de Tableta LM del Compuesto (I)

Componente	Proceso	Control
Compuesto (I) Hipromelosa K100LV CR Hipromelosa K4MCR (si se requiere) Celulosa Microcristalina PH102 Lactosa Fastflo 316 Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	Pesar la cantidad requerida del Compuesto (I), Hipromelosa K100LV CR, Hipromelosa K4M CR (si se requiere), Celulosa Microcristalina PH102, Lactosa Fastflo 316 y Sílice Coloidal Anhidra y tamizar a través de un tamiz de un tamaño adecuado. Transferir a un recipiente de un tamaño adecuado y mezclar. Tamizar toda la mezcla a través de un tamiz de un tamaño adecuado. Transferir al recipiente de tamaño adecuado original y mezclar ↓	Cantidad de Compuesto (I) Cantidad de Hipromelosa K100LV CR Cantidad de Hipromelosa K4M CR (si se requiere) Cantidad de Celulosa Microcristalina PH102 Cantidad de Lactosa Fastflo 316 Cantidad de Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma Tamaño de malla de criba para tamizado Tiempo y Velocidad de Mezcla
Estearato de Magnesio	Pesar la cantidad requerida de Estearato de Magnesio y tamizar a través de una criba de tamaño adecuado. Transferir al envase anterior y mezclar. Esta es la Mezcla para Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) ↓	Cantidad de Estearato de Magnesio Tamaño de malla de criba para tamizado Tiempo y Velocidad de l Mezcla
Mezcla para Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I)	Comprimir Mezcla para Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) para formar tabletas Este es el Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) ↓	Cantidad de Mezcla para Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) ¹ Aspecto de tableta ² Fuerza de Compresión ³ Dureza de tableta ⁴ Peso de tableta
Envasar el Prototipo de Tableta de LM de Compuesto (I) en envase cerrado.		
¹ El aspecto de la tableta será evaluado como en el control del proceso durante la fabricación de lotes registrándose los detalles de éste en el registro de fabricación de los lotes. ² Se usará fuerza de compresión a través de todo el proceso de fabricación y ésta puede ajustarse para asegurar que se obtenga la dureza correcta de la tableta.		

³ La dureza de la tableta será medida periódicamente a través de toda la fabricación del lote como se define en el registro de fabricación del lote.

⁴ El peso de la tableta se medirá como en el control del proceso durante la fabricación de lotes, registrándose los detalles de éste en el registro de fabricación del lote.

La cantidad del Compuesto (I) y de cada excipiente es controlada pesando con el uso de una balanza calibrada adecuadamente para confirmar que se logre la correcta formulación de la composición. Un segundo operador verifica el peso. La uniformidad de la mezcla es controlada por las condiciones de la mezcla definidas previamente que se detallan en el Esquema 2. Estos parámetros han sido desarrollados para asegurar la homogeneidad de todas las mezclas de formulación potenciales dentro del espacio de diseño propuesto. La ejecución de estas instrucciones de procesamiento será controlada y documentada dentro del registro de fabricación del lote. Para asegurar una uniformidad del contenido que sea uniforme a través de todo el espacio de diseño, se han desarrollado y sometido a prueba lotes de desarrollo en los puntos en el espacio de diseño descritos en el Esquema 1. La uniformidad del contenido de la tableta final es evaluada en un ensayo.

La dureza de la tableta es controlada por la aplicación de una presión consistente con la prueba regular (destruktiva) a través de todo el lote usando la Prueba de Dureza por Compresión de la Tableta.

Las tabletas son apretadas manualmente; cada tableta es pesada por separado usando una balanza calibrada adecuadamente y un segundo operador verifica el peso.

Todos los excipientes usados en las formulaciones cumplen con las actuales monografías de Ph. Eur., USP/NF o los requisitos de JP como se indica más adelante. Todos los

excipientes son comprados a proveedores aprobados. Se aceptará el Certificado de Análisis del Fabricante y todos los excipientes recibidos en Quotient Clinical Ltd. serán sometidos a pruebas de identificación según proceda de acuerdo con los requisitos de recepción de Quotient Clinical Ltd.

Tabla 4. Especificación para Prototipo de Tableta LM del Compuesto (I)

Prueba	Método	Criterios de Aceptación
Aspecto	Visual	Tabletas blanquecinas jaspeadas con motas beige, sin defectos visuales
Ensayo	HPLC	90,0% – 110,0% de nominal
Identidad	HPLC	Tiempo de retención de muestra de prueba se conforma al tiempo de retención de referencia estándar ± 3%
Substancias Relacionadas	HPLC	Informe ≥ 0,1% Impureza A ≤ 1,0% 2-isómero ≤ 1,0% Impurezas no Especificadas NMT 0,5% Total de Impurezas NMT 3,0%
Uniformidad del Contenido	HPLC	AV ≤15,0
Disolución	HPLC	Resultados del Informes

Prueba de Disolución

La prueba de disolución es un método de la farmacopea realizado de acuerdo con el aparato 2 de la monografía de USP <711>. El medio de disolución consiste en 450 mL de ácido clorhídrico 0,01M con un cambiador de pH con un símil de fluido intestinal de Simulación en condiciones de hambruna (versión 2) de doble potencia dando un volumen total de 900 mL y agitación a 75 rpm.

Las muestras son analizadas para detectar el contenido de Compuesto (I) por un método isocrático con HPLC de fase inversa que utilizó una columna Intersil ODS-3V (4,6 mm x 150 mm) de 5 µm o una alternativa validada adecuadamente con detección UV

a 248 nm. La fase móvil comprende acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético.

Descripción del método de Ensayo, Identidad y Uniformidad del Contenido por HPLC para Prototipo de Tablet LM de Compuesto (I)

El método para evaluar el contenido de ingrediente activo del Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) es una HPLC isocrática de fase inversa que utiliza una columna Intersil ODS-3V (4,6 mm x 150 mm) de 5 µm o una alternativa validada adecuadamente con detección UV a 248 nm. La fase móvil comprende acetonitrilo: agua: ácido trifluoroacético.

Descripción de Prueba de Substancias Relacionadas

El método para las sustancias relacionadas del Prototipo de Tableta LM de Compuesto (I) es un método de HPLC con una gradiente de fase inversa que utiliza una columna Intersil ODS-3V (4,6 mm x 150 mm) de 5 µm o una alternativa validada adecuadamente con detección UV a 248 nm. La fase móvil A comprende 0,1% de TFA en agua, la fase móvil B comprende 0,1% de TFA en acetonitrilo.

Compuesto (I) C02: Formulación una vez al día

Un estudio en dos partes diseñado para evaluar el perfil farmacocinético (PK) del Compuesto (I) y sus principales metabolitos después de la administración de una sola dosis y de múltiples dosis de una formulación para Prototipo n de liberación modificada a sujetos masculinos y femeninos sanos CYP2D6 metabolizadores intensos, y para evaluar la relación entre el perfil farmacocinético del Compuesto (I) y sus principales metabolitos y parámetros cardiovasculares. Los diseños del estudio para la Parte 1 y la Parte 2 se muestran en las figuras 7 y 8,

respectivamente, y la figura 9 muestra el esquema del período para la dosificación.

Tabla 5. Resumen de Parámetros Seleccionados de PK - Período 1 (32 mg Liberación Lenta, en Ayunas)

MIN-101	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Tret (h)	t ½ (h)	AUClast (h*ng/mL)
N	10	10	10	9	10
Media	NA	22,52	NA	6,257	211,9
Mediana	2,25	23,74	0	5,353	220,4
CV%	NA	28,3	NA	38,1	18,6
BFB-520	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Tret (h)	t ½ (h)	AUClast (h*ng/mL)
N	10	10	10	4	10
Media	NA	1,321	NA	6,540	18,60
Mediana	4	1,294	0,5	6,458	18,04
CV%	NA	27,7	NA	21,1	24,7
BFB-999	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	Tret (h)	t ½ (h)	AUClast (h*ng/mL)
N	10	10	10	5	10
Media	NA	1,510	NA	6,202	16,02
Mediana	3	1,436	0,25	5,486	15,22
CV%	NA	19,5	NA	27,3	22,3

Además, los perfiles de concentración plasmática-tiempo para el Compuesto (I), BFB-520 y BFB-999 se muestran en las Figuras 1-3. La C_{max} para el Compuesto (I), BFB-520 y BFB-999 se muestra en la Figura 4. Los efectos en QTcF por el Compuesto (I), BFB-520 y BFB-999 se muestran en la Figura 5.

Formulación de LM en Condiciones de Ayuno:

- El tiempo de retardo corto sugiere biodisponibilidad rápida
- La variabilidad de la exposición es generalmente baja
- Valores de bajos a no cuantificables para la mayoría en Hora 24
- PK es generalmente proporcional a la dosis para el Compuesto (I) y BFB-999, y es menor para BFB-520
- Ocurrió inversión de BFB-520 y BFB-999 con niveles generalmente reprimidos de BFB-520, y una razón más alta de BFB-999 a BFB-520

- Los hallazgos de la formulación de LM sugieren que un tiempo más corto en el intestino delgado ayuda a reprimir los niveles de BFB-520
- Vida media para el Compuesto (I) y el metabolito 2 en el intervalo de 3-8 horas, más larga para 40 mg de liberación lenta debido más probablemente a un cambio brusco (absorción y eliminación balanceadas durante fase terminal)
- Los resultados de la simulación indican un estado estable dentro de 10-14 días, y no hay ninguna acumulación para los 3 analitos.

Efecto del Alimento

- Efecto positivo del alimento evidente - Exposición más alta
- La formulación de LM se comportó en forma similar a la formulación IR con liberación y absorción rápidas, principalmente antes de llegar al colon
 - Esto explica un mayor aumento en los niveles de BFB-520
- Debido a la rápida absorción el aumento de C_{max} del Compuesto (I) fue ~ 2x, el aumento de C_{max} de BFB-520 fue ~ 3x, y el aumento de C_{max} de BFB-999 fue ~ 0,5x
- La vida media se acortó substancialmente: las razones de Alimentados a En Ayunas fueron
 - 0,5 para Compuesto (I)
 - 0,8 para BFB-520
 - 0,6 para BFB-999
- Por consiguiente, no se espera acumulación
- El aumento del AUC fue mínimo (comparado con C_{max}): 1,3 a 1,8 múltiplos con el aumento más alto para BFB-520

Compuesto (I) C03 Fase IIB en pacientes con esquizofrenia

Un Estudio en la Fase IIB, multicéntrico, aleatorio, de doble ciego, de grupos paralelos, controlado por placebo para evaluar la eficacia, aceptabilidad y seguridad del Compuesto (I) en pacientes con síntomas negativos de esquizofrenia seguido por

una extensión abierta de 24 semanas. El diseño del estudio se muestra en la Figura 10.

Objetivos del Estudio:

Primario: Evaluar la eficacia del Compuesto (I) comparado con un placebo para mejorar los síntomas negativos de esquizofrenia medido por el cambio en el puntaje desde la línea de base en la subescala negativa de la Escala Positiva y Negativa del Síndrome (PANSS) del modelo pentagonal a lo largo de 12 semanas de tratamiento.

Secundario Principal:

- Evaluar la eficacia del Compuesto (I) comparado con el placebo para mejorar otros síntomas de esquizofrenia medida por el cambio desde la línea de base en el puntaje total de PANSS, y los subpuntajes del análisis de 3 factores del modelo pentagonal a lo largo de 12 semanas de tratamiento con técnica doble ciego.
- Evaluar la eficacia del Compuesto (I) comparado con el placebo para mejorar síntomas negativos de esquizofrenia medida por el cambio desde la línea de base en el puntaje total de la Escala Breve de Síntomas Negativos (BNSS) a lo largo de 12 semanas de tratamiento con técnica doble ciego.
- Evaluar los efectos frente al placebo del Compuesto (I) en la función cognitiva medida por la batería de Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia (BACS) a lo largo de 12 semanas de tratamiento con técnica doble ciego.
- Evaluar la persistencia de la eficacia, y la seguridad y aceptabilidad del Compuesto (I) durante la fase de extensión abierta de 24 semanas.

Otros Objetivos:

- Evaluar los efectos del Compuesto (I) frente al placebo en síntomas depresivos medidos por la Escala de Depresión de Calgary para Esquizofrenia (CDSS) a lo largo de 12 semanas de tratamiento con técnica doble ciego.
- Evaluar los efectos del Compuesto (I) frente al placebo en función social por medio de Desempeño Personal y Social (PSP) a lo largo de 12 semanas de tratamiento con técnica doble ciego.
- Evaluar los efectos del Compuesto (I) frente al placebo en la arquitectura y continuidad del sueño medidos con la ayuda de la metodología V-Watch a lo largo de 12 semanas de tratamiento con técnica doble ciego.

Principales Criterios de Inclusión:

- Paciente Masculino o Femenino, de 18 a 60 años de edad, inclusive.
- Paciente que satisface los criterios de diagnóstico para esquizofrenia como se define en el Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales - Quinta Edición (DSM-V).
- Paciente que está estable en términos de síntomas positivos a lo largo de los tres últimos meses de acuerdo con su psiquiatra tratante.
- Paciente que presenta síntomas negativos a lo largo de los tres últimos meses de acuerdo con su psiquiatra tratante
- Paciente con subpuntaje negativo de PANSS por lo menos de 20.
- Paciente con puntaje de <4 en Item de PANSS en: P4 Excitación, hiperactividad, P7 Hostilidad, P6 Susplicacia, G8 No coopera, G14 Control de impulsos deficiente

- No hay ningún cambio en el medicamento psicotrópico durante el último mes
- Paciente debe ser un metabolizador intenso para P450 CYP2D6, determinado por una prueba de genotipo antes de la administración de la primera dosis del fármaco.

Principales Criterios de Exclusión:

- Trastorno bipolar actual, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo o evidencia de retardo mental.
- La condición del paciente se debe a efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, un fármaco o medicamento usado sin prescripción) o una condición médica general.
- Riesgo significativo de suicidio o intento de suicidio, o de peligro para la persona o para los demás.
- Paciente a quien no se puede suspender psicotrópicos distintos de aquellos permitidos.
- Paciente que recibió clozapina dentro de 6 meses de la visita de detección.
- Paciente que recibió tratamiento con un medicamento antipsicótico en depósito puede ser enrolado en el estudio 4 semanas después de la última inyección.
- Paciente con una historia de otro trastorno mayor o inestable neurológico, neuroquirúrgico (por ejemplo, traumatismo craneal), metabólico, hepático, renal, hematológico, pulmonar, cardiovascular, metabólico, gastrointestinal o urológico significativo
- Paciente con una anormalidad en el electrocardiograma (ECG) clínicamente significativa que podría constituir un tema de seguridad en el estudio, incluyendo el valor corregido del

intervalo QT para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF) > 430 mseg para hombres y > 450 mseg para mujeres.

Principales Evaluaciones de Eficacia

- Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)
- Escala Breve de Síntomas Negativos: entrevista semi-estructurada, diseñada para medir el nivel de gravedad actual de los síntomas negativos en esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (Kirkpatrick y otros)
 - Anhedonia
 - Angustia
 - Actitud antisocial
 - Abulia
 - Afecto debilitado
 - Alogia
- Evaluación Breve de Cognición en Esquizofrenia (BACS)
- Comportamiento Personal y Social (PSP): evaluar función social; evaluación del clínico de:
 - actividades socialmente útiles,
 - relaciones personales y sociales,
 - autocuidado,
 - comportamiento perturbador y agresivo
- Arquitectura y continuidad del sueño

Evaluación del Sueño:

- Se informa interrupciones del sueño y del ritmo circadiano en 30% a 80% de los pacientes con esquizofrenia.
- Los pacientes con insomnio informan
 - peor calidad de vida
 - mayor gravedad de los síntomas

- peor acatamiento/cumplimiento terapéutico del tratamiento
- Las perturbaciones del sueño han estado asociadas también con aumento de psicosis
- El sueño es importante para la consolidación de la memoria; de esta manera, las perturbaciones en la arquitectura del sueño, o la desincronización circadiana podría contribuir también al deterioro cognitivo observado en la esquizofrenia.
- El Compuesto (I) mostró efectos en la arquitectura del sueño en la Fase 2ª del estudio anterior que podrían estar vinculados posiblemente a las mejoras observadas en síntomas negativos y en la cognición; de este modo serán investigados más a fondo en el presente estudio.
- En un subgrupo de pacientes (20) que experimentaron registros del sueño (PSG), el sueño fue evaluado en la línea de base y el Día 14. El Compuesto (I) tuvo efecto en
 - Distribución del Sueño de Ondas Lentas (SWS): Desplazó el SWS desde el final al comienzo de la noche. El Compuesto (I) aumentó significativamente el SWS en el primer tercio de la noche y lo redujo en el último tercio de la noche.
 - Parámetros de inicio del sueño (latencia de inicio del sueño, latencia hasta sueño persistente).
- La calidad subjetiva del sueño medida por PSQI mejoró y esta mejora fue mayor con el Compuesto (I) que con el placebo aunque no fue estadísticamente significativa.

V-Watch: Un marcador biológico del sueño y herramienta de diagnóstico acompañante

Visión general -1 de metodología VWatch (Figura 6): Comparado con la polisomnografía (PSG) estándar que se basa en la medida de las ondas cerebrales, la metodología V-Watch utiliza medidas fisiológicas para evaluar el sueño.

Los sistemas fisiológicos y sus regulaciones dependen del estado fisiológico (despierto o dormido)

El proceso de dormir afecta a todo el cuerpo y no sólo al cerebro:

- Los cambios vistos en ondas corticales durante el sueño son solo reflejos de transiciones entre etapas del sueño y no son el único método para evaluar estas transiciones
- Estas transiciones pueden ser detectadas también de otros sistemas fisiológicos

Las características de la frecuencia cardíaca (nivel, regularidad, variabilidad y cambios súbitos) y actividad motora del cuerpo pueden usarse para discriminar entre estar despierto y dormido y distinguir las principales etapas del sueño.

Ejemplo 3. Diversas formulaciones de tabletas del Compuesto (I)

Tabla 6-1.Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-01-1 (16mg Lento)			117055-01-2 (64mg Lento)			117055-01-3 (16mg Rápido)			117055-01-4 (16mg Rápido)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67
Hipromelosa K4M CR	30,00	90,0	15,00	30,00	90,0	15,00	-	-	-	-	-	-
Hipromelosa K100LV CR	-	-	-	-	-	-	30,00	90,0	15,00	30,00	90,0	15,00
Celulosa Microcristalina PH102	62,67	188,0	31,34	46,67	140,0	23,34	62,67	188,0	31,34	46,67	140,0	23,34
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50
Estearato de magnesio	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,01	100,00	300,0	50,01	100,00	300,0	50,0	100,00	300,0	50,01

- Factor de corrección de sal omitido por error

Tabla 6-2. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-08-1 (16mg Lento)			117055-08-2 (64mg Lento)			117055-08-3 (16mg Rápido)			117055-08-4 (16mg Rápido)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67	5,33	16,0	2,67	21,33	64,0	10,67
Hipromelosa K100LV CR	35,00	105,0	17,50	35,50	105,0	17,50	-	-	-	-	-	-
Hipromelosa E50	-	-	-	-	-	-	20,00	60,0	10,00	20,0	60,0	10,00
Celulosa microcristalina PH102	57,67	173,0	28,84	41,67	125,0	20,84	72,67	218,0	36,34	56,67	170,0	28,34
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50
Estearato de magnesio	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50	1,00	3,0	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,01	100,00	300,0	50,01	100,00	300,0	50,0	100,00	300,0	50,01

- Factor de corrección de sal omitido por error

Tabla 7. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-11-1 (16mg Lento)			117055-11-2 (64mg Lento)			117055-11-3 (16mg Rápido)			117055-11-4 (16mg Rápido)		
	% p/p	mg/tablet	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,4	19,2	3,2	25,6	75,8	12,8	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8
Hipromelosa K100LV CR	35,0	105,0	17,5	35,0	105,0	17,50	-	-	-	-	-	-
Hipromelosa K4M	-	-	-	-	-	-	20,0	60,0	10,0	20,0	60,0	10,0
Celulosa Microcristalina PH102	56,6	169,8	28,3	37,4	112,2	18,7	71,6	214,8	35,8	52,4	157,2	26,2
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5
Estearato de magnesio	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5
TOTAL	100,00	300,00	50,0	100,00	300,0	50,00	100,00	300,0	50,0	100,00	300,0	50,00

- Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 8. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-13-1 (16mg Lento)			117055-13-2 (64mg Lento)			117055-13-3 (64mg Lento)			117055-13-4 (64mg Lento)			117055-13-5 (16mg Rápido)			117055-13-6 (64mg Rápido)		
	% p/p	mg/tablet	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,4	19,2	3,20	25,8	76,8	12,80	25,6	76,8	12,8	25,6	76,8	12,8	6,4	19,2	3,2	25,6	76,8	12,8
Hipromelosa K100LV CR	35,0	105,0	17,50	35,0	105,0	17,50	50,0	105,0	25,0	-	-	-	20,0	50,0	10,0	20,0	60,0	10,00
Hipromelosa K4M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30,0	90,0	15,0	-	-	-	-	-	-
Manitol M200	28,3	84,9	14,15	18,7	56,1	9,35	22,4	87,2	11,2	42,4	127,2	21,2	71,6	214,8	35,8	52,4	157,2	25,2
Celulosa Microcristalina PH102	28,3	84,9	14,15	18,7	56,1	9,35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,50	1,00	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5
Estearato de magnesio	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,50	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5	1,0	3,0	0,5
TOTAL	100,0	300,00	50,00	100,0	300,0	50,00	100,0	300,0	50,0	100,0	300,0	50,00	100,00	300,0	50,0	100,0	300,0	50,0

- Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 9. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 64 mg

Composición	117055-17-1 (64mg Lento)			117055-17-2 (64mg Lento)			117055-17-3 (64mg Rápido)			117055-17-4 (64mg Rápido)		
	% p/p	mg/tablet	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	25,60	76,60	12,80	25,6	76,8	12,80	25,60	76,80	12,80	25,60	76,80	12,80
Hipromelosa K100LV CR	50,00	150,00	25,00	50,0	150,0	25,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Manitol M200	13,44	40,32	6,72	15,68	47,04	7,84	31,44	94,32	15,72	36,68	110,04	18,34
Celulosa Microcristalina PH102	8,96	26,88	4,48	6,72	20,16	3,36	20,96	62,88	10,48	15,72	47,16	7,86
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil	1,00	3,00	0,50	1,0	3,0	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50

200 Pharma												
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,0	3,0	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,0	100,00	300,0	50,00	100,00	300,0	50,0	100,00	300,0	50,00

- Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 10. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-21-1 (64mg Rápido)			117055-21-2 (64mg Rápido)			117055-21-3 (16mg Rápido)			117055-24-1 (16mg Lento)			117055-24-2 (16mg Lento)			117055-24-3 (16mg Lento)		
	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	25,60	76,80	12,80	25,60	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20
Hipromelosa K100LV CR	25,00	75,00	12,50	25,00	75,00	12,50	25,00	75,00	12,50	50,00	150,00	25,00	50,00	150,00	25,00	55,00	165,00	27,50
Manitol M200	28,44	85,32	14,22	33,18	99,54	16,59	46,62	139,86	23,31	24,96	74,88	12,48	29,12	87,36	14,56	25,62	76,56	12,81
Celulosa Microcristalina PH102	18,98	58,88	9,48	14,22	42,66	7,11	19,98	59,94	9,99	16,64	49,92	8,32	12,48	37,44	6,24	10,98	32,94	5,49
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,00	100,0	300,00	50,00	100,0	300,00	50,00	100,0	300,00	50,00	100,00	300,0	50,00	100,0	300,0	50,00

Tabla 11. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-26-1 (16mg Lento)			117055-26-2 (64mg Lento)			117055-26-3 (16mg Rápido)			117055-26-4 (64mg Rápido)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80
Hipromelosa K100LV CR	55,00	165,00	27,50	50,0	150,00	25,00	27,00	81,00	13,50	22,00	66,00	11,00
Manitol M200	25,62	76,86	12,81	15,68	47,04	7,84	45,22	135,56	22,61	35,28	105,84	17,64
Celulosa Microcristalina PH102	10,98	32,94	5,49	6,72	20,16	3,36	19,38	58,04	9,69	15,12	45,36	7,56
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,0	100,00	300,0	50,00	100,00	300,0	50,0	100,00	300,0	50,00

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 12. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-30-1 (16mg Lento)			117055-30-2 (64mg Lento)			117055-30-3 (64mg Lento)			117056-33-1 (64mg Lento)			117056-33-2 (16mg Rápido)			117056-33-3 (64mg Rápido)		
	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,40	19,20	3,20°	25,50	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80	8,40	19,20	3,20
Hipromelosa K100LV CR	27,00	81,00	13,50	22,00	66,00	11,00	30,00	90,00	15,00	55,00	165,00	27,50	50,00	150,0	25,00	58,00	174,00	29,00
Manitol M200	45,22	135,66	22,81	35,28	105,84	17,84	43,12	129,36	21,56	25,62	76,86	12,81	15,68	47,04	7,84	23,52	70,56	11,76
Celulosa	19,38	58,14	9,69				18,48	55,44	9,24				8,72	20,16	3,36	10,08	30,24	5,04

Microcristali na PH102				15,12	45,36	7,58				19,98	32,94	5,49						
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 13. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-38-1 (16mg Lento)			117055-38-2 (64mg Lento)			117055-38-3 (16mg Rápido)			117055-38-4 (64mg Rápido)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,4	19,20	3,20	25,6	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80
Hipromelosa K100LV CR	40,00	120,00	20,00	45,00	135,00	22,50	25,00	75,00	12,50	20,00	60,00	10,00
Manitol M200	36,47	109,41	18,24	19,53	58,59	9,77	46,97	140,91	23,49	37,03	111,09	18,52
Celulosa Microcristalina PH102	15,63	46,89	7,82	8,37	25,11	4,19	20,13	60,39	10,07	15,87	47,61	7,94
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,01	100,00	300,0	50,01	100,00	300,0	50,01	100,00	300,0	50,01

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 14. Investigación analítica para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 64 mg (64 mg lenta de Experimento 9)

Experimento	Porcentaje Medio de Contenido Declarado %
Punto de tiempo automático de 2 horas (extraído a través de un filtro de flujo libre de 10µm)	30,0%
Punto de tiempo manual de 2 horas sin filtración	30,9%
Punto de tiempo automático de 19 horas (extraído a través de un filtro de flujo libre de 10µm)	82,0%
Punto de tiempo manual de 19 horas sin filtración	82,6%
Punto de tiempo manual de 19 horas centrifugado	82,2%
Punto de tiempo manual de 19 horas filtrado a través de un filtro para jeringa PTFE de 0,45 µm	82,8%

Tabla 15. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 64 mg

Composición	117055-46-1; 64mg lento		
	% p/p	Mg/tableta	g/por lote de 50g
MIN-101*	25,6	76,80	12,80
Hipromelosa K100LV CR	45,00	135,00	22,50
Manitol M200	19,53	58,59	9,77
Celulosa Microcristalina PH102	8,37	25,11	4,19
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,25
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50
Total	100,00	300,00	50,01

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 16. Composiciones para tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-48-1 (16mg Lento)			117055-48-2 (64mg Lento)			117055-48-3 (16mg Rápido)			117055-48-4 (64mg Rápido)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tablet	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80
Hipromelosa K4M K100LV CR	55,00	165,00	27,50	50,00	150,00	25,00	25,00	75,00	12,50	20,00	60,00	10,00
Manitol M200	25,97	77,91	12,99	16,03	48,09	8,02	46,97	140,91	23,49	37,03	111,09	18,52
Celulosa Microcristalina PH102	11,13	33,39	5,57	6,87	20,61	3,44	20,13	60,39	10,07	15,87	47,61	7,94
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,01	100,00	300,0	50,01	100,00	300,0	50,01	100,00	300,0	50,01

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 17. Composiciones para tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-52-1 (16mg Lento)			117055-52-2 (64mg Lento)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	6,40	19,20	3,20	25,60	76,80	12,80
Hipromelosa K4M CR	36,00	108,00	18,00	30,00	90,00	15,00
Celulosa microcristalina PH102	36,10	108,30	18,05	22,90	68,70	11,45
Lactosa Fastflo 316	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,01

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 18. Composiciones para tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-54-1 (64mg Rápido)			117055-54-2 (16mg Rápido)			117055-54-3 (16mg Rápido)		
	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	25,60	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	6,40	19,20	3,20
Hipromelosa K100LV CR	30,00	90,00	15,00	36,00	108,00	18,00	30,00	90,00	15,00
Hipromelosa K4M CR	-	-	-	-	-	-	6,00	18,00	3,00
Celulosa Microcristalina PH102	22,90	68,70	11,45	36,10	108,3	18,05	36,10	108,3	18,05
Lactosa Fastflo 316	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50
TOTAL	100,00	300,0	50,00	100,00	300,0	50,0	100,00	300,0	50,00

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 19. Composiciones para tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg

Composición	117055-55-1 64mg Rápido			117055-55-2 16mg Rápido			117055-55-3 64mg Lento			117055-55-4 16mg Lento			117055-58-1 40mg Medio			117055-58-2 32 mg Lento		
	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tablet	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	25,60	76,80	12,80	6,40	19,20	3,20	25,60	76.80	12,80	6,40	19,20	3,20	16,00	48,00	8,00	12,80	38,40	6,40
Hipromelosa K100LV CR	30,00	90,00	15,00	36,00	108,00	18,00	6,00	16,00	3,00	12,00	36,00	6,00	21,00	63,00	10,50	10,00	38,00	5,00
Hipromelosa K4M CR	-	-	-	-	-	-	24,00	72,00	12,00	24,00	72,00	12,00	12,00	36,00	6,00	24,00	72,00	12,00
Celulosa Microcristalina PH102	22,90	58,70	11,45	36,10	108,3	18,05	22,90	68,70	11,45	36,10	108,3	18,05	29,50	88,50	14,75	31,70	95,10	15,85
Lactosa Fastflo B15	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	60,00	10,00	20,00	80,00	10,00
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25	0,50	1,50	0,25
Estearato de magnesio	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	0,50	1,00	3,00	50,01	1,00	3,00	50,00	1,00	3,00	50,00	100,00	300,00	50,00
TOTAL	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00	100,00	300,00	50,00

• Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Tabla 20. Fórmula de lotes para tableta LM MIN-101 de referencia

Componente	Función	% p/p	Mg/tableta	g/por lote de 200 g (hasta
Mezcla intragranular				
Substancia farmacológica MIN101 ¹	Substancia farmacológica	6,40	9,60	12,80
Kolliwax HCO	Lubricante	20,00	30,00	40,00
Lactosa (Pharmatose 200)	Relleno	58,93	88,40	117,86
Celulosa Microcristalina (Vivapur 101)	Relleno	10,00	15,00	20,00
Hidroximetilcelulosa (HPC-L)	Aglutinante	2,80	4,20	5,60
Sílice Coloidal Anhidra(Aerosil 200)	Fluidificante	0,13	0,20	0,26
Acido Cítrico Monohidrato	Ajustador de pH	0,67	1,00	1,34
Agua estéril para riego ²	Auxiliar del proceso	q.s.	-	q.s.
Sub-total		98,93	148,40	197,86
Mezcla Extragranular ³				
Estearato de magnesio (Hyqual)	Lubricante	1,07	1,60	2,14
Peso de la tableta base	-	100,00	150,00	200,00

¹ Factor de corrección de sal aplicado de 1,2, esto es, 9,60 mg de MIN-101 sustancia farmacológica en forma de clorhidrato equivalente a 8,0 mg de MIN-101 base libre.

² Se utilizó agua estéril para riego para granulación húmeda y fue extraída durante el paso de secado.

³ La mezcla extragranular final para tabletas fue calculada basándose en el rendimiento de la mezcla intragranular disponible.

Tabla 21. Composiciones para formulaciones de tableta LM MIN-101 de 16 mg y 64 mg (desarrollo del proceso de fabricación)

Composición	117055-60 64mg Rápido			117055-61 16mg Rápido			117055-62 64mg Lento			117055-63 16mg Lento			117055-64 40mg Medio		
	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g	% p/p	mg/ tableta	g/ por lote de 50 g
MIN-101*	25,60	76,80	25,60	6,40	19,20	6,40	25,60	76.80	25,60	6,40	19,20	6,40	16,00	48,00	16,00
Hipromelosa K100LV CR	30,00	90,00	30,00	36,00	108,00	36,00	6,00	18,00	6,00	12,00	36,00	12,00	21,00	63,00	21,00
Hipromelosa K4M CR	-	-	-	-	-	-	24,00	72,00	24,00	24,00	72,00	24,00	12,00	36,00	12,00
Celulosa Microcristalina PH102	22,90	58,70	22,90	36,10	108,3	36,10	22,90	68,70	22,90	36,10	108,3	36,10	29,50	88,50	29,50
Lactosa Fastflo B15	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00	20,00	60,00	20,00
Sílice Coloidal Anhidra, Aerosil 200 Pharma	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50	0,50	1,50	0,50
Estearato de magnesio	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00	3,00	1,00
TOTAL	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00	100,00	300,00	100,00

* Factor de corrección de sal aplicado de 1,2

Ejemplo 4: Preparación de Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O

2-((1-(2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-yl)

metil)isoindolin-1-ona, esto es, la base libre del Compuesto (I), es disuelta en acetona y filtrada a través de vidrio volcánico amorfo, es decir, Perlite®, para extraer cualquier material extraño. A esta solución se agrega 2 mol/L-de solución de ácido clorhídrico en agua, esto es, HCl 2 N). La mezcla es enfriada mientras se agita por varias horas y los cristales crudos de la sal de ácido clorhídrico del Compuesto (I) son filtrados y secados a una presión reducida. Los cristales crudos son purificados después calentando el material crudo en acetona y agua desionizada y agitando durante varias horas. Después se extrae el material extraño por filtración y luego se agrega al filtrado acetona adicional. La mezcla es enfriada y los cristales se filtran y son secados a una presión reducida para proporcionar la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O.

Ejemplo 5: Difracción de rayos X de polvo de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O

Se realizó X difracción con rayos X usando RIGAKU, RINT 2500. La difracción de rayos X de polvo de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O se muestra en la Figura 11.

Ejemplo 6: Espectro de Absorción IR de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O

Se realizó espectrometría de absorción infrarroja (IR) usando Paragon1000, Perkin-Elmer. El espectro IR de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O fue medida por un método de disco con cloruro de potasio como se muestra en la Figura 12. El número

principal de ondas de absorción y su asignación son los siguientes:

Tabla 22. Asignaciones del Espectro IR de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O IR

Número de ondas (cm ⁻¹)	Asignación
2916	Vibración de estiramiento de C-H
1684, 1665	Vibración de estiramiento de C=O
1594	Anillo de Benceno
1235	Vibración de estiramiento de C-F

Ejemplo 7: Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O

En la Figura 13 y en la Figura 14 se muestra, respectivamente, el espectro de ¹H-NLM y el espectro de ¹³C-NLM de la Forma (A) del Compuesto (I)·HCl·2H₂O medido en dimetilsulfóxido- d₆, respectivamente.

Incorporación por Referencia

Toda la divulgación de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos a los que se hace mención aquí es incorporado por referencia para todos los fines.

Equivalentes

La divulgación de la solicitud puede ser incorporada en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de sus características esenciales. Por lo tanto, las realizaciones anteriores deben ser consideradas en todos sus aspectos como ilustrativas en vez de limitar la divulgación de la solicitud aquí descrita. El alcance de la divulgación de la solicitud es indicada de esta manera por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior, y se tiene la intención que todos los

cambios que estén dentro del significado y el rango de equivalencia de las reivindicaciones sean incluidos por ellas.