

**UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN DERIVADO DE
OXAZINA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO O LA PREVENCIÓN DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Campo de la invención

- 5 La presente invención está relacionada con una composición farmacéutica oral de liberación inmediata, un proceso para su preparación, y su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes de la invención

- La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es uno de los
10 trastornos neurológicos más predominantes a nivel mundial y la afección más común y debilitante relacionada con el envejecimiento, que provoca amnesia progresiva, demencia y finalmente deterioro cognitivo general y la muerte. Actualmente, los únicos tratamientos farmacológicos disponibles son fármacos sintomáticos tales como los inhibidores de la colinesterasa u otros fármacos
15 usados para controlar los síntomas conductuales secundarios de la AD. Los tratamientos en investigación dirigidos a la cascada patogénica de la AD incluyen aquellos destinados a interferir con la producción, con la acumulación o con las secuelas tóxicas de las especies β -amiloides ($A\beta$) (Kramp VP, Herrling P, 2011). Las estrategias dirigidas a disminuir $A\beta$ mediante: (1) aumentar la eliminación de
20 amiloide con una inmunoterapia activa o pasiva frente a $A\beta$; (2) disminuir la producción mediante la inhibición de la enzima 1 que escinde la APP en el sitio beta (BACE-1, una enzima que interviene en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP)), tienen potencial valor terapéutico.

- El compuesto *N*-(6-((3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-dimetil-6-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2*H*-
25 1,4-oxazin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)picolinamida, denominado en la presente "Compuesto 1", es un inhibidor BACE oralmente activo, descrito anteriormente en el documento WO 2012/095469 A1, con una

selectividad aproximadamente 3 veces mayor por BACE-1 sobre BACE-2 y sin actividad y unión inespecíficas de importancia. En términos de sus propiedades físicas, es no higroscópico, es escasamente humectable y escasamente soluble en agua. La sustancia farmacológica pura tiene baja densidad aparente y escaso
5 flujo.

Para ser eficaz como un agente farmacéutico oral, una sustancia farmacológica debe llegar a la circulación sistémica, preferentemente mediante el tracto gastrointestinal, y llegar a su diana terapéutica. Desde la ingestión oral hasta alcanzar el torrente sanguíneo, es necesario que las formulaciones orales,
10 específicamente las formulaciones orales sólidas (por ejemplo, cápsulas) atraviesen complejos pasos de desintegración, dispersión y disolución para lograr la absorción mediante el tracto gastrointestinal. Una vez absorbida, una sustancia farmacológica aún tiene que pasar a través de la pared intestinal y el metabolismo hepático antes de alcanzar la circulación sistémica. Es ampliamente conocido que
15 los compuestos farmacéuticos escasamente solubles presentan importantes desafíos a los científicos farmacéuticos que tratan de desarrollar formulaciones orales adecuadas. Dado que el Compuesto 1 es escasamente humectable y escasamente soluble en agua y tampones acuosos a pH intestinal, es de esperar que tenga un perfil de disolución relativamente pobre, lo que afecta de forma
20 adversa su biodisponibilidad. Asimismo, la baja solubilidad también puede llevar a una elevada variabilidad en la absorción *in vivo* del compuesto (Amidon GL *et al.* 1995). Cuando se probó en un ensayo de permeabilidad *in vitro* (PAMPA), el Compuesto 1 mostró alta permeabilidad. En general, es de esperar que los compuestos farmacéuticos, tales como el Compuesto 1, que exhiben baja
25 solubilidad y alta permeabilidad, vean afectada su absorción *in vivo* por la administración de alimentos (Heimbach T *et al.* 2013). Tales cambios en la absorción *in vivo* debidos a la ingesta de alimentos necesitan instrucciones de

dosificación especiales (por ejemplo, ser administrados antes o después de las comidas), con lo cual se generan problemas en cuanto a la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el

5 Compuesto 1 la cual asegure la suficiente y homogénea biodisponibilidad *in vivo* del Compuesto 1. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el Compuesto 1 la cual asegure la suficiente y homogénea biodisponibilidad *in vivo* del Compuesto 1 al tiempo que minimice el potencial para cambios en la absorción mediados por los alimentos.

10 Se halló que la micronización de sustancias farmacológicas puras, para aumentar el área de superficie de la sustancia farmacológica y, por lo tanto, mejorar su velocidad de disolución y su biodisponibilidad, es extremadamente difícil en condiciones operativas aplicables debido al escaso flujo y a la tendencia de la sustancia farmacológica a adherirse a la molidora. Por lo tanto, un objetivo

15 adicional de la presente invención es proporcionar un método de molienda mejorado para el Compuesto 1.

Una formulación experimental (FE) del Compuesto 1 mostró relativamente escasa biodisponibilidad. La disolución de un fármaco escasamente humectable, y por lo tanto, su biodisponibilidad, se pueden mejorar, por ejemplo, mediante su co-

20 formulación con un tensioactivo. No obstante, los niveles de tensioactivo en el producto farmacológico obtenido deben controlarse y monitorearse estrictamente a lo largo de su vida útil dado que los tensioactivos se consideran excipientes funcionales. Por lo tanto, es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que mejore la disolución y la

25 biodisponibilidad del Compuesto 1 sin el uso de tensioactivo.

También es importante que un agente farmacéutico sea químicamente estable cuando se formula como una composición farmacéutica. Preferentemente, el

agente farmacéutico es suficientemente estable de forma tal que no se requiere la refrigeración de la composición farmacéutica, para facilitar el transporte global del producto medicinal y mejorar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Este aspecto es particularmente importante en el contexto del régimen de dosificación crónica que se prevé para el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el Compuesto 1 donde el Compuesto 1 sea suficientemente estable, preferentemente en un grado que evita la refrigeración de la composición farmacéutica durante el almacenamiento a largo plazo en zonas climáticas diferentes, por ejemplo, como se ilustra en el lineamiento Q1A del ICH (Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso humano, por sus siglas en inglés).

Síntesis de la invención

Durante el desarrollo experimental de la formulación del Compuesto 1, sorprendentemente se halló que el problema de la escasa biodisponibilidad relativa podría resolverse manipulando los excipientes y la porosidad de la combinación comprendida dentro de la composición farmacéutica.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde a continuación de la administración de una única dosis oral a un sujeto humano el valor $C_{\text{máx}}$ de la sustancia farmacológica medida en ng/ml es una función de la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 2,4, dentro de un rango $\pm$ definido por la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 0,7, cuando la composición farmacéutica comprende una cantidad superior o igual a 10 mg de sustancia farmacológica o menor o igual a 50 mg de sustancia farmacológica.

Por lo tanto, en un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y que tiene un perfil de disolución donde se observa al menos 40% de la liberación acumulada de sustancia farmacológica después de 15 minutos ensayada mediante el método del aparato tipo cesta descrito en el Capítulo <711> de la Farmacopea de los EE.UU. y los siguientes parámetros de ensayo:

Medio de disolución: tampón pH 4,5;

Aparato 1: 100 rpm;

Tiempo total de medición: 60 minutos; y

10 Temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Por lo tanto, en un tercer aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y está combinada con:

- 15 (i) una mediana de diámetros de poro de al menos $1\ \mu\text{m}$, según se determina mediante porosimetría por inyección de mercurio, dentro del rango de diámetros de poro de $0,03$ a $9\ \mu\text{m}$;
- (ii) un diámetro mediano de poro de al menos $1\ \mu\text{m}$, según se determina mediante porosimetría por inyección de mercurio, dentro del rango de diámetros de poro de $0,03$ a $9\ \mu\text{m}$;
- 20 (iii) un volumen de poro acumulado de al menos $600\ \text{mm}^3/\text{g}$, según se determina mediante porosimetría por inyección de mercurio, dentro del rango de diámetros de poro de $0,004$ a $130\ \mu\text{m}$.

Durante el desarrollo experimental ulterior de la formulación del Compuesto 1, sorprendentemente se halló que el problema de proporcionar una composición farmacéutica suficientemente estable que comprenda el Compuesto 1 podría solucionarse al formular el Compuesto 1 como se describe en la presente.

Por lo tanto, en un cuarto aspecto de la invención, se proporciona una

composición farmacéutica que comprenden la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 7% p/p.

En un quinto aspecto de la invención, se proporciona una composición
5 farmacéutica que comprende el Compuesto 1;

- (i) un alcohol de azúcar;
- (ii) almidón o celulosa; e
- (iii) hidroxipropil celulosa o hidroxipropil metilcelulosa.

En un sexto aspecto de la invención, se proporciona una composición
10 farmacéutica de acuerdo con el primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, para usar en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

En un séptimo aspecto de la invención, se proporciona un método para el
tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, método que
15 comprende administrar a un paciente la composición farmacéutica de acuerdo con el primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1.

En un octavo aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición
farmacéutica de acuerdo con el primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el
20 quinto aspecto de la invención, para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

En un noveno aspecto de la invención, se proporciona el uso de la sustancia
farmacológica del Compuesto 1 para la elaboración de una composición
farmacéutica de acuerdo con el primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el
25 quinto aspecto de la invención, para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Durante el desarrollo experimental del proceso de molienda, sorpresivamente se

halló que se podían superar el escaso flujo y la adherencia de la sustancia farmacológica a la molidora con un alcohol de azúcar, tal como manitol.

Por lo tanto, en un décimo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde la sustancia farmacológica se muele junto con un alcohol de azúcar.

Descripción detallada de la invención

Listado de figuras

La Figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de polvo del Compuesto 1 cristalino (Forma A) cuando se mide usando radiación CuK_α .

La Figura 2 muestra el termograma DSC (calorimetría diferencial de barrido, por sus siglas en inglés) del Compuesto 1 (Forma A).

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de la formulación experimental en cápsulas con concentración de dosis de 25 mg del Compuesto 1 en diversos medios.

La Figura 4 muestra el perfil de disolución de la formulación A en cápsulas con concentración de dosis de 25 mg del Compuesto 1 en diversos medios.

La Figura 5 muestra el perfil de disolución de la formulación B en cápsulas con concentración de dosis de 25 mg del Compuesto 1 en diversos medios.

La Figura 6 muestra los perfiles de disolución para cápsulas de la formulación B con concentraciones de dosis del Compuesto 1 de 15, 25 y 50 mg (en tampón de acetato con pH 4,5)

La Figura 7 muestra los perfiles de disolución (en tampón de acetato con pH 4,5) de cápsulas de la formulación B con concentración de dosis de 25 mg producidas con combinaciones de diferentes medianas de diámetros de poro y volumen de poro acumulado.

La Figura 8 muestra el diseño de un estudio *in vivo* en seres humanos para

evaluar la biodisponibilidad relativa de las formulaciones que comprenden el Compuesto 1.

La Figura 9 muestra la biodisponibilidad relativa de tres composiciones farmacéuticas diferentes que comprenden el Compuesto 1 en el estudio *in vivo* en seres humanos descrito en la Figura 7.

La Figura 10 muestra el diseño de un estudio, de dos partes, sin enmascaramiento, de dos períodos, con secuencia fija en sujetos sanos para evaluar la PK del Compuesto 1 cuando se administra solo y en combinación con el potente inhibidor de CYP3A4 itraconazol o el potente inductor de CYP3A4 rifampicina.

Realizaciones del primer aspecto de la invención

Realización A1: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde a continuación de la administración de una única dosis oral a un sujeto humano el valor C_{max} de la sustancia farmacológica medida en ng/ml es una función de la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 2,4, dentro de un rango +/- definido por la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 0,7, cuando la composición farmacéutica comprende una cantidad superior o igual a 10 mg de sustancia farmacológica o menor o igual a 50 mg de sustancia farmacológica.

Realización A2: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización A1, donde el rango +/- está definido por la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1.

Realizaciones del segundo aspecto de la invención

Realización B1: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 que tiene un perfil de disolución donde se observa al menos 40% de la liberación acumulada de sustancia farmacológica después de 15 minutos ensayada mediante el método del aparato tipo cesta

descrito en el Capítulo <711> de la Farmacopea de los EE.UU. y los siguientes parámetros de ensayo:

Medio de disolución: tampón pH 4,5;

Aparato 1: agitación a 100 rpm;

5 Tiempo total de medición: 60 minutos; y

Temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Realización B2: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde al menos se observa 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 o 70% de la liberación
10 acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B3: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde al menos se observa 60% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B4: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1
15 donde al menos se observa 70% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B5: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde al menos se observa 75% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

20 Realización B6: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde al menos se observa 80% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B7: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde al menos se observa 85% de la liberación acumulada de la sustancia
25 farmacológica después de 15 minutos.

Realización B8: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones B1 a B7 donde se observa no más que 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96,

97, 98 o 99% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B9: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones B1 a B7 donde se observa no más que 96% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B9: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones B1 a B7 donde se observa no más que 98% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B11: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 75% +/- 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B12: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 75% +/- 15% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 10 minutos.

Realización B13: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 75% +/- 10% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 10 minutos.

Realización B14: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 75% +/- 5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 10 minutos.

Realización B15: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 85% +/- 13% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B16: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 85% +/- 9% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B17: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 88% +/- 5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B18: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1
5 donde se observa 79% +/- 5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

Realización B19: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 85% +/- 7% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 15 minutos.

10 Realización B20: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 90% +/- 10% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 30 minutos.

Realización B21: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 90% +/- 8% de la liberación acumulada de la sustancia
15 farmacológica después de 30 minutos.

Realización B22: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 85% +/- 5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 30 minutos.

Realización B23: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1
20 donde se observa 85% +/- 2,5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 30 minutos

Realización B24: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 95% +/- 5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 30 minutos.

25 Realización B25: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización B1 donde se observa 95% +/- 2,5% de la liberación acumulada de la sustancia farmacológica después de 30 minutos

Realizaciones del tercer aspecto de la invención

Realización C1: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y está combinada con una mediana de los diámetros de poro de al menos 1 μm , según se determina mediante porosimetría por inyección de mercurio, dentro del rango de diámetros de poro de 0,03 a 9 μm .

Realización C2: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C1 donde la mediana de los diámetros de poro es al menos 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4 o 2,5 μm dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C3: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C1 donde la mediana de los diámetros de poro es al menos 1,4 μm dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C4: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C1 donde la mediana de los diámetros de poro es al menos 1,8 μm dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C5: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones C1 a C4 donde la mediana de los diámetros de poro es menor que 5, 4,5, 3,5 o 3 μm dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C6: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones C1 a C4 donde la mediana de los diámetros de poro es menor que 3 μm dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C7: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C1 donde la mediana de los diámetros de poro es 2 μm (+/- 0,2 μm) dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C8: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y está combinada con un volumen de poro acumulado de al menos 200 mm^3/g , según se determina mediante porosimetría

por inyección de mercurio, dentro del rango de diámetros de poro de 0,03 a 9 μm .

Realización C9: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C8 que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde el volumen de poro acumulado es al menos 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 5 255, 260, 265, 270 o 275 mm^3/g dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C10: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C8 que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde el volumen de poro acumulado es al menos 250 mm^3/g dentro del rango de diámetros de poro 10 0,03 a 9 μm .

Realización C11: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones C8 a C10 que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y está combinada con un volumen de poro acumulado menor que 500, 450, 400, 350, 325 o 300 mm^3/g dentro del rango de diámetros de poro 0,03 15 a 9 μm .

Realización C12: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones C8 a C10 que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde el volumen de poro acumulado es menor que 325 mm^3/g dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

20 Realización C13: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C8 que está combinada con un volumen de poro acumulado de 200 mm^3/g (+/- 25 mm^3/g) dentro del rango de diámetros de poro 0,03 a 9 μm .

Realización C14: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y está combinada con un volumen de poro 25 acumulado de al menos 600 mm^3/g , según se determina mediante porosimetría por inyección de mercurio, dentro del rango de diámetros de poro de 0,004 a 130 μm .

Realización C15: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C14 donde el volumen de poro acumulado es al menos 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760 o 780 mm³/g dentro del rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

Realización C16: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C14
5 donde el volumen de poro acumulado es al menos 700 mm³/g dentro del rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

Realización C17: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones C14 a C16 donde el volumen de poro acumulado es menor que 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000 o 975 mm³/g dentro del rango de diámetros
10 de poro 0,004 a 130 µm.

Realización C18: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones C14 a C16 donde el volumen de poro acumulado es menor que 1000 mm³/g dentro del rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

Realización C19: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C14
15 donde el volumen de poro acumulado es 800 mm³/g (+/- 150 mm³/g) dentro del rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

Realización C20: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C14 donde el volumen de poro acumulado es 750 mm³/g (+/- 100 mm³/g) dentro del rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

20 Realización C21: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C14 donde el volumen de poro acumulado es 750 mm³/g (+/- 75 mm³/g) dentro del rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

Realización C22: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización C14 donde el volumen de poro acumulado es 750 mm³/g (+/- 50 mm³/g) dentro del
25 rango de diámetros de poro 0,004 a 130 µm.

Realizaciones del cuarto aspecto de la invención

Realización D1: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia

farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 7% p/p.

Realización D2: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D1
5 donde la sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1 u 8,2% p/p.

Realización D3: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D1 donde la sustancia farmacológica está presente dentro de la composición
10 farmacéutica en una cantidad mayor que 7,5% p/p.

Realización D4: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D1 donde la sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 8% p/p.

Realización D5: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
15 Realizaciones D1 a D4 donde la sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad menor que 35% p/p

Realización D6: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D1 que comprende:

(i) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde
20 dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 7% p/p; o

(ii) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 17% p/p.

25 Realización D7: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D1 que comprende:

(i) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde

dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1 u 8,2% p/p; o

- 5 (ii) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 17,2, 17,4, 17,6, 17,8, 18,0, 18,2, 18,4, 18,6, 18,8, 19,0, 19,2, 19,4, 19,6, 19,8, 20,0, 20,2, 20,4, 20,6 o 20,7% p/p.

Realización D8: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D6 o
10 D7 que comprende:

- (i) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad menor que 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35% p/p;
15 o
- (ii) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad menor que 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35% p/p.

20 Realización D9: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D6 o D7 que comprende:

- (i) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad menor que 35% p/p; o
- 25 (ii) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad menor que 35% p/p.

Realización D10: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización D1 que comprende:

- (i) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad entre 7 y 35% p/p; o
- (ii) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad entre 17 y 35% p/p.

Realización D11: La composición farmacéutica de la Realización D1 que comprende:

- (i) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en 8,3% p/p +/- 1%; o
- (ii) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en 20,8% p/p +/- 1%.

Realización D12: La composición farmacéutica de la Realización D1 que comprende:

- (iii) 1 a menos de 25 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en 8,3% p/p +/- 0,5%; o
- (iv) 25 a 50 mg de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde dicha sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en 20,8% p/p +/- 0,5%.

Realizaciones del primero, segundo, tercero, cuarto y quinto aspecto de la invención

Realización E1: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia

farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero, cuarto o quinto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que comprende:

- (i) talco; y
- 5 (ii) estearil fumarato de sodio.

Realización E2: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E1 que comprende:

- (i) entre 0,1 y 1% p/p de talco; y
 - (ii) entre 0,5 y 3% p/p de estearil fumarato de sodio.
- 10 Realización E3: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1, la composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E1 o E2, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que comprende:

- 15 (i) almidón o celulosa; e
- (ii) hidroxipropil celulosa o hidroxipropil metilcelulosa.

Realización E4: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) almidón; e
- 20 (ii) hidroxipropil celulosa.

Realización E5: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E4 que comprende:

- (i) entre 5 y 25% p/p de almidón; y
 - (ii) entre 1 y 5% p/p de hidroxipropil celulosa.
- 25 Realización E6: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E4 que comprende:
- (i) entre 10 y 20% p/p de almidón; y

(ii) entre 2 y 5% p/p de hidroxipropil celulosa.

Realización E7: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) entre 30 y 70% p/p de alcohol de azúcar;
- 5 (ii) entre 5 y 25% p/p de almidón;
- (iii) entre 1 y 10% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
- (iv) entre 1 y 5% p/p de hidroxipropil celulosa;
- (v) entre 0,1 y 1% p/p de talco; y
- (vi) entre 0,5 y 3% p/p de estearil fumarato de sodio.

10 Realización E8: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) entre 40 y 65% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 10 y 20% p/p de almidón;
- (iii) entre 2,5 y 7,5% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
- 15 (iv) entre 2 y 4% p/p de hidroxipropil celulosa;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de talco; y
- (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E9: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E3 a E8, donde el almidón es un almidón de maíz parcialmente pregelatinizado.

20

Realización E10: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E3 a E8, donde la hidroxipropil celulosa es hidroxipropil celulosa con alta viscosidad.

Realización E11: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

25

- (i) celulosa; e
- (ii) hidroxipropil metilcelulosa.

Realización E12: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E11 que comprende:

- (i) entre 10 y 60% p/p de celulosa; y
- (ii) entre 1 y 5% p/p de hidroxipropil metilcelulosa.

5 Realización E13: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E11 que comprende:

- (i) entre 20 y 50% p/p de celulosa; y
- (ii) entre 2 y 4% p/p de hidroxipropil metilcelulosa.

Realización E14: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3

10 que comprende:

- (i) entre 25 y 50% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 10 y 60% p/p de celulosa;
- (iii) entre 1 y 10% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución.
- (iv) entre 1 y 5% p/p de hidroxipropil metilcelulosa;

15 (v) entre 0,1 y 1% p/p de talco; y

- (vi) entre 0,5 y 3% p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E15: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) entre 30 y 50% p/p de alcohol de azúcar;
- 20 (ii) entre 20 y 50% p/p de celulosa;
- (iii) entre 2 y 8% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
- (iv) entre 1,5 y 5% p/p de hidroxipropil metilcelulosa;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de talco; y
- (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de estearil fumarato de sodio.

25 Realización E16: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) entre 35 y 50% p/p de alcohol de azúcar;

- (ii) entre 30 y 45% p/p de celulosa;
 - (iii) entre 2,5 y 7,5% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
 - (iv) entre 2 y 4% p/p de hidroxipropil metilcelulosa;
 - (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de talco; y
- 5 (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E17: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) entre 40 y 45% p/p de alcohol de azúcar;
 - (ii) entre 36 y 43% p/p de celulosa;
- 10 (iii) entre 3 y 7% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
- (iv) entre 2 y 4% p/p de hidroxipropil metilcelulosa;
 - (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de talco; y
 - (vi) entre 1 y 2% p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E18: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- 15 (i) 43% (+/-1%) p/p alcohol de azúcar;
- (ii) 39% (+/-1%) p/p de celulosa;
 - (iii) 5% (+/-0,5%) p/p hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
 - (iv) 3% (+/-0,5%) p/p hidroxipropil metilcelulosa;
- 20 (v) 0,5% (+/-0,2%) p/p de talco; y
- (vi) 1,5% (+/-0,25%) p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E19: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) entre 35 y 45% p/p de alcohol de azúcar;
- 25 (ii) entre 25 y 35% p/p de celulosa;
- (iii) entre 2 y 8% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
 - (iv) entre 2 y 4% p/p de hidroxipropil metilcelulosa;

(v) entre 0,25 y 0,75% p/p de talco; y

(vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E20: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- 5 (i) entre 37,5 y 42,5% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 27,5 y 32,5% p/p de celulosa;
- (iii) entre 3 y 7% p/p de hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
- (iv) entre 2 y 4% p/p de hidroxipropil metilcelulosa;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de talco; y
- 10 (vi) entre 1 y 2% p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E21: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E3 que comprende:

- (i) 39% (+/-1%) p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) 30% (+/-1%) p/p de celulosa;
- 15 (iii) 5% (+/-0,5%) p/p hidroxipropil celulosa de baja sustitución;
- (iv) 3% (+/-0,5%) p/p hidroxipropil metilcelulosa;
- (v) 0,5% (+/-0,2%) p/p de talco; y
- (vi) 1,5% (+/-0,25%) p/p de estearil fumarato de sodio.

Realización E22: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
20 Realizaciones E11 a E21, donde la celulosa es celulosa microcristalina.

Realización E23: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E11 a E21, donde la hidroxipropil metilcelulosa es hidroxipropil metilcelulosa de grado 603.

Realización E24: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del
25 primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E6 o E11 a E13, que además comprende un alcohol de azúcar.

Realización E25: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E24 donde la composición farmacéutica comprende al menos 10, 15, 20, 25 o 30% p/p de alcohol de azúcar.

Realización E26: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E24
5 donde la composición farmacéutica comprende al menos 30% p/p de alcohol de azúcar.

Realización E27: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E25 o E26 donde la composición farmacéutica comprende menos de 45, 50, 55, 60, 65, 70 o 75% p/p de alcohol de azúcar.

10 Realización E28: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E27 donde la composición farmacéutica comprende menos de 50% p/p de alcohol de azúcar.

Realización E29: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E7, E8, E14 a E21 o E24 a E28 donde el alcohol de azúcar tiene la
15 fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$.

Realización E30: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E7, E8, E14 a E21 o E24 a E28 donde el alcohol de azúcar se selecciona entre xilitol, manitol y sorbitol.

Realización E31: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E30
20 donde el alcohol de azúcar es manitol.

Realización E32: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E31 donde la composición farmacéutica comprende 1 a 100 mg de sustancia farmacológica.

25 Realización E33: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E31 donde la composición farmacéutica comprende 1 a 75 mg

de sustancia farmacológica.

Realización E34: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E31 donde la composición farmacéutica comprende 1, 10, 15,
5 25, 50 o 75 mg de sustancia farmacológica.

Realización E35: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E31 donde la composición farmacéutica comprende 15 mg de sustancia farmacológica.

10 Realización E36: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E31 donde la composición farmacéutica comprende 50 mg de sustancia farmacológica.

Realización E37: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del
15 primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E1 a E36 donde la composición farmacéutica comprende una cápsula de gelatina.

Realización E38: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las
20 Realizaciones E1 a E37 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 está en forma libre.

Realización E39: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E38 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 está en la Forma A cristalina.

Realización E40: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E39
25 donde la Forma A cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos tres picos que tienen valores de ángulos de refracción 2θ (θ) seleccionados entre 10,7, 14,8, 18,7, 19,5 y 21,4° cuando se miden empleando

radiación CuK α , donde dichos valores son más o menos 0,2° 2 θ .

Realización E41: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E39 donde la Forma A cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1 cuando se mide usando
5 radiación CuK α .

Realización E42: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E1 a E41, donde la composición farmacéutica no comprende un tensioactivo.

Realización E43: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia
10 farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que además comprende un alcohol de azúcar.

Realización E44: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia
15 farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que además comprende:

- (i) un alcohol de azúcar; y
- (ii) al menos un excipiente adicional seleccionado entre un material de carga, un
20 desintegrante, un aglutinante, un agente de deslizamiento y un lubricante.

Realización E45: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que además comprende:

- 25 (i) un alcohol de azúcar; y
- (ii) al menos dos excipientes adicionales seleccionados entre un material de carga, un desintegrante, un aglutinante, un agente de deslizamiento y un

lubricante.

Realización E46: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o
5 cualquiera de sus realizaciones, que además comprende:

(i) un alcohol de azúcar; y

(ii) al menos tres excipientes adicionales seleccionados entre un material de carga, un desintegrante, un aglutinante, un agente de deslizamiento y un lubricante.

10 Realización E47: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que además comprende:

(i) un alcohol de azúcar; y

15 (ii) al menos cuatro excipientes adicionales seleccionados entre un material de carga, un desintegrante, un aglutinante, un agente de deslizamiento y un lubricante.

Realización E48: Una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1, o la composición farmacéutica de acuerdo con
20 cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que además comprende:

(i) un alcohol de azúcar;

(ii) un material de carga;

25 (iii) un desintegrante;

(iv) un aglutinante;

(v) un agente de deslizamiento; y

- (vi) un lubricante.

Realización E49: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) entre 30 y 70% p/p de alcohol de azúcar;
- 5 (ii) entre 5 y 60% p/p de material de carga;
- (iii) entre 1 y 10% p/p de desintegrante;
- (iv) entre 1 y 5% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,1 y 1% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 0,5 y 3% p/p de lubricante.

10 Realización E50: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) entre 30 y 70% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 5 y 25% p/p de material de carga;
- (iii) entre 1 y 10% p/p de desintegrante;
- 15 (iv) entre 1 y 5% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,1 y 1% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 0,5 y 3% p/p de lubricante.

Realización E51: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- 20 (i) entre 30 y 70% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 5 y 25% p/p de material de carga;
- (iii) entre 2,5 y 7,5% p/p de desintegrante;
- (iv) entre 2 y 4% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de agente de deslizamiento; y
- 25 (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de lubricante.

Realización E52: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E48 a E51, donde la proporción entre % p/p de alcohol de azúcar y % p/p de

material de carga es entre 3,0 y 3,5.

Realización E53: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) entre 25 y 50% p/p de alcohol de azúcar;
- 5 (ii) entre 10 y 60% p/p de material de carga;
- (iii) entre 1 y 10% p/p de desintegrante;
- (iv) entre 1 y 5% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,1 y 1% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 0,5 y 3% p/p de lubricante.

10 Realización E54: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) entre 30 y 50% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 20 y 50% p/p de material de carga;
- (iii) entre 2 y 8% p/p de desintegrante;
- 15 (iv) entre 1,5 y 5% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de lubricante.

Realización E55: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- 20 (i) entre 35 y 50% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 30 y 45% p/p de material de carga;
- (iii) entre 2,5 y 7,5% p/p de desintegrante;
- (iv) entre 2 y 4% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de agente de deslizamiento; y
- 25 (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de lubricante.

Realización E56: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) entre 40 y 45% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 36 y 43% p/p de material de carga;
- (iii) entre 3 y 7% p/p de desintegrante;
- (iv) entre 2 y 4% p/p de aglutinante;
- 5 (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 1 y 2% p/p de lubricante.

Realización E57: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) 43% (+/-1%) p/p alcohol de azúcar;
- 10 (ii) 39% (+/-1%) p/p de material de carga;
- (iii) 5% (+/-0,5%) p/p de desintegrante;
- (iv) 3% (+/-0,5%) p/p de aglutinante;
- (v) 0,5% (+/-0,2%) p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) 1,5% (+/-0,25%) p/p de lubricante.

15 Realización E58: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- (i) entre 35 y 45% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 25 y 35% p/p de material de carga;
- (iii) entre 2 y 8% p/p de desintegrante;
- 20 (iv) entre 2 y 4% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 0,5 y 2,5% p/p de lubricante.

Realización E59: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E48, que comprende:

- 25 (i) entre 37,5 y 42,5% p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) entre 27,5 y 32,5% p/p de material de carga;
- (iii) entre 3 y 7% p/p de desintegrante;

- (iv) entre 2 y 4% p/p de aglutinante;
- (v) entre 0,25 y 0,75% p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) entre 1 y 2% p/p de lubricante.

Realización E60: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones

5 E43 a E48, que comprende:

- (i) 39% (+/-1%) p/p de alcohol de azúcar;
- (ii) 30% (+/-1%) p/p de material de carga;
- (iii) 5% (+/-0,5%) p/p de desintegrante;
- (iv) 3% (+/-0,5%) p/p de aglutinante;
- 10 (v) 0,5% (+/-0,2%) p/p de agente de deslizamiento; y
- (vi) 1,5% (+/-0,25%) p/p de lubricante.

Realización E61: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E48, E49 y E53 a E60, donde la proporción entre % p/p de alcohol de azúcar y % p/p de material de carga es menor que 3,0.

15 Realización E62: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E48, E49 y E53 a E60, donde la proporción entre % p/p de alcohol de azúcar y % p/p de material de carga es entre 1,0 y 3,0.

Realización E63: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E48, E49 y E53 a E60, donde la proporción entre % p/p de alcohol de azúcar y %
20 p/p de material de carga es entre 1,0 y 1,5.

Realización E64: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E48, E49 y E53 a E60, donde la proporción entre % p/p de alcohol de azúcar y % p/p de material de carga es 1,1 o 1,3.

Realización E65: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones
25 E43 a E64 donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde n es 2, 3 o 4.

Realización E66: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones

E43 a E64 donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde n es 3 o 4.

Realización E67: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E64 donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general
5 $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$.

Realización E68: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E64 donde el alcohol de azúcar se selecciona entre eritritol, xilitol, manitol, sorbitol, isomalta, maltitol y lactitol.

Realización E69: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones
10 E43 a E64 donde el alcohol de azúcar se selecciona entre xilitol, manitol y sorbitol.

Realización E70: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E43 a E64, donde el alcohol de azúcar es manitol.

Realización E71: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones
15 E44 a E70, donde el desintegrante es hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

Realización E72: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E44 a E71, donde el agente de deslizamiento es talco.

Realización E73: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E44 a E72, donde el lubricante es estearil fumarato de sodio.

20 Realización E74: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E50 a E52, donde el material de carga es almidón.

Realización E75: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E53 a E64, donde el material de carga es celulosa microcristalina.

Realización E76: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones
25 E50 a E52, donde el aglutinante es hidroxipropil celulosa.

Realización E77: La composición farmacéutica de acuerdo con las Realizaciones E53 a E64, donde el aglutinante es hidroxipropil metilcelulosa.

Realización E78: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E77 donde la composición farmacéutica comprende 1 a 100 mg de sustancia farmacológica.

- 5 Realización E79: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E77 donde la composición farmacéutica comprende 1 a 75 mg de sustancia farmacológica.

- 10 Realización E80: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E77 donde la composición farmacéutica comprende 1, 10, 15, 25, 50 o 75 mg de sustancia farmacológica.

- 15 Realización E81: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E77 donde la composición farmacéutica comprende 15 mg de sustancia farmacológica.

- 20 Realización E82: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E77 donde la composición farmacéutica comprende 50 mg de sustancia farmacológica.

- Realización E83: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E82 donde la composición farmacéutica comprende una cápsula de gelatina.

- 25 Realización E84: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, segundo, tercero o cuarto aspecto de la invención y cualquiera de las Realizaciones E43 a E83 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 está

en forma libre.

Realización E85: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E84 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 está en la Forma A cristalina.

Realización E86: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E85
5 donde la Forma A cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos tres picos que tienen valores de ángulos de refracción 2θ (θ) seleccionados entre 10,7, 14,8, 18,7, 19,5 y 21,4° medidos empleando radiación $\text{CuK}\alpha$, donde dichos valores son más o menos $0,2^\circ 2\theta$.

Realización E87: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización E85
10 donde la Forma A cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1 cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Realización E88: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones E43 a E87, donde la composición farmacéutica no comprende un
15 tensioactivo.

En un quinto aspecto de la invención tal como se describió anteriormente, la expresión "que comprende" o "comprende" se puede sustituir con "que consiste esencialmente en", "consiste esencialmente en", "que consiste en" o "consiste en".

20 Realizaciones del sexto aspecto de la invención

Realización F1: Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, para usar en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

25 Realización F2: La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la Realización F1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 10 y 30 mg por día.

Realización F3: La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la Realización F1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 30 y 100 mg por día.

Realización F4: La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la Realización F1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 30 y 50 mg por día.

Realización F5: La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la Realización F1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis de 15 mg por día.

Realización F6: La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la Realización F1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis de 50 mg por día.

Realizaciones del séptimo aspecto de la invención

Realización G1: Un método para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, método que comprende administrar a un paciente que la necesita la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera entre el primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia farmacológica del Compuesto 1.

Realización G2: El método de acuerdo con la Realización G1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 10 y 30 mg por día.

Realización G3: El método de acuerdo con la Realización G1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 30 y 100 mg por día.

Realización G4: El método de acuerdo con la Realización G1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 30 y 50 mg por

día.

Realización G5: El método de acuerdo con la Realización G1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis de 15 mg por día.

Realización G6: El método de acuerdo con la Realización G1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis de 50 mg por día.

Realizaciones del octavo aspecto de la invención

Realización H1: Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, o cualquiera de sus realizaciones, para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Realización H2: El método de acuerdo con la Realización H1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 10 y 30 mg por día.

Realización H3: El uso de acuerdo con la Realización H1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 30 y 100 mg por día.

Realización H4: El uso de acuerdo con la Realización H1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis entre 30 y 50 mg por día.

Realización H5: El uso de acuerdo con la Realización H1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis de 15 mg por día.

Realización H6: El uso de acuerdo con la Realización H1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea con una dosis de 50 mg por día.

Realizaciones del noveno aspecto de la invención

Realización I1: Uso de una sustancia farmacológica del Compuesto 1 para elaborar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, o cualquiera de

sus realizaciones, para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Realización I2: El uso de acuerdo con la Realización I1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer con una dosis entre 10 y 30 mg por día.

Realización I3: El uso de acuerdo con la Realización I1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer con una dosis entre 30 y 100 mg por día.

Realización I4: El uso de acuerdo con la Realización I1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer con una dosis entre 30 y 50 mg por día.

Realización I5: El uso de acuerdo con la Realización I1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer con una dosis de 15 mg por día.

Realización I6: El uso de acuerdo con la Realización I1, donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se emplea para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer con una dosis de 50 mg por día.

Realizaciones del décimo aspecto de la invención

Realización J1: Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la sustancia farmacológica del Compuesto 1 donde la sustancia farmacológica se muele junto con un alcohol de azúcar.

Realización J2: El proceso de acuerdo con la Realización J1 donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde n es 2, 3 o 4.

Realización J3: El proceso de acuerdo con la Realización J1 donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde n es 3 o 4.

Realización J4: El proceso de acuerdo con la Realización J1 donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$.

Realización J5: El proceso de acuerdo con la Realización J1 donde el alcohol de azúcar se selecciona entre eritritol, xilitol, manitol, sorbitol, isomalta, maltitol y lactitol.

Realización J6: El proceso de acuerdo con la Realización J1 donde el alcohol de
5 azúcar se selecciona entre xilitol, manitol y sorbitol.

Realización J7: El proceso de acuerdo con la Realización J1 donde el alcohol de azúcar es manitol.

Realización J8: El proceso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones J1 a J7 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se muele junto con al
10 menos 20, 25, 30, 35, 40 o 45% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J9: El proceso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones J1 a J7 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se muele junto con al menos 30% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J10: El proceso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones J1 a
15 J9 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se muele junto con menos de 55, 60, 65, 70 o 80% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J11: El proceso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones J1 a J9 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se muele junto con menos de 55% p/p de alcohol de azúcar.

20 Realización J12: El proceso de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones J1 a J7 donde 50% p/p de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se muele junto con 50% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J13: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera del primero, el segundo, el tercero, el cuarto o el quinto aspecto de la invención, o
25 cualquiera de sus realizaciones, donde, durante su preparación, la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se muele junto con un alcohol de azúcar.

Realización J14: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización J13

donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$
donde n es 2, 3 o 4.

Realización J15: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización J13
donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$
5 donde n es 3 o 4.

Realización J16: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización J13
donde el alcohol de azúcar tiene la fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$.

Realización J17: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización J13
donde el alcohol de azúcar se selecciona entre eritritol, xilitol, manitol, sorbitol,
10 isomalta, maltitol y lactitol.

Realización J18: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización J13
donde el alcohol de azúcar se selecciona entre xilitol, manitol y sorbitol.

Realización J19: La composición farmacéutica de acuerdo con la Realización J13
donde el alcohol de azúcar es manitol.

15 Realización J20: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
Realizaciones J13 a J19 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se
muele junto con al menos 20, 25, 30, 35, 40 o 45% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J21: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
Realizaciones J13 a J19 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se
20 muele junto con al menos 30% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J22: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
Realizaciones J13 a J21 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se
muele junto menos de 55, 60, 65, 70 u 80% p/p de alcohol de azúcar.

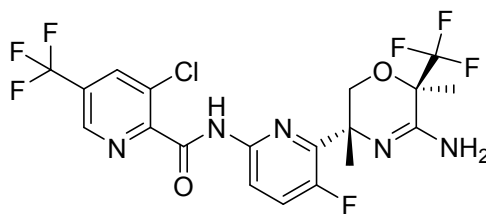
Realización J23: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
25 Realizaciones J13 a J21 donde la sustancia farmacológica del Compuesto 1 se
muele junto menos de 55% p/p de alcohol de azúcar.

Realización J24: La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las

Realizaciones J13 a J19 donde se muele 50% p/p de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 junto con 50% p/p de alcohol de azúcar.

Definiciones

Como se usan en la presente, las expresiones "Compuesto 1", "Cmpto 1" o "la sustancia farmacológica del Compuesto 1" se refieren a *N*-(6-((3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-dimetil-6-(trifluorometil)-3,6-dihidro-2*H*-1,4-oxazin-3-il)-5-fluoropiridin-2-il)-3-cloro-5-(trifluorometil)picolinamida y que tiene la siguiente fórmula estructural:



En el Ejemplo 1, usando un formato de denominación química alterativo, al "Compuesto 1" también se lo denomina ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico [6-((3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida.

Las expresiones "Compuesto 1", "Cmpto 1", "la sustancia farmacológica del Compuesto 1" y su correspondiente nombre químico completo se usan de modo intercambiable en toda la descripción de la invención. Se considera que el término se refiere al compuesto ya sea en forma libre, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en forma cristalina o forma de co-cristal, a menos que el contexto claramente indique que se considera solo una forma del compuesto. El Compuesto 1 se describe en el documento WO 2012/095469 A1, Ejemplo 34. El documento WO 2012/095469 A1 se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad, en particular la divulgación relacionada con la síntesis del Ejemplo 34.

Como se usa en la presente, el término "C_{máx}" se refiere a la concentración máxima en plasma que logra la sustancia farmacológica luego de la

administración de una sola dosis. En el primer aspecto de la invención, el valor $C_{\text{máx}}$ de la sustancia farmacológica medido en ng/ml se define como una función de la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 2,4; dentro de un rango $\pm$ definido por la dosis de la sustancia farmacológica en mg multiplicada por un factor de 0,7. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende 50 mg de sustancia farmacológica estaría dentro del alcance de la invención si, luego de la administración a un sujeto humano, el valor $C_{\text{máx}}$ en plasma estuviera comprendido dentro del rango de 85 a 155 ng/ml. Como un ejemplo adicional, una composición farmacéutica que comprende 15 mg de sustancia farmacológica estaría dentro del alcance de la invención si, luego de la administración a un sujeto humano, el valor $C_{\text{máx}}$ en plasma estuviera comprendido dentro del rango de 25.5 a 46,5 ng/ml.

Como se usa en la presente, la expresión "perfil de disolución" se refiere a la velocidad y el alcance de la liberación de la sustancia farmacológica cuando una composición farmacéutica de la presente invención se disuelve en un medio/tampón de ensayo usando el método de la cesta descrito en el Capítulo <711> de la Farmacopea de los EE.UU. "Disolución") edición 39-NF 34 y los siguientes parámetros de ensayo: Medio de disolución: tampón de acetato pH 4,5 (500 ml para concentraciones de dosis hasta 15 mg; 900 ml para concentraciones de dosis superiores a 15 mg); Aparato 1: 100 rpm; Tiempo total de medición: 60 minutos; y Temperatura: $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Los perfiles de disolución de las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1 se muestran en las Figuras 3 a 7 y en el Ejemplo 9 de la presente se proporciona una descripción más detallada de cómo se crean los perfiles de disolución.

Como se usa en el contexto del tercer aspecto de la invención, el término "combinación" se refiere al contenido de la composición farmacéutica en forma de dosis unitaria sólida. En el contexto de una composición farmacéutica que es una

cápsula, la "combinación" se refiere al contenido del relleno de dicha cápsula.

Como se usa en la presente, la expresión "según se determina mediante porosimetría por inyección de mercurio" se refiere a la metodología establecida en el Capítulo <267> de la Farmacopea de los EE.UU. "Porosimetría por inyección de mercurio" edición 39-NF 34. En el Ejemplo 10 de la presente se proporcionan detalles adicionales.

Como se usa en la presente, la expresión "% p/p" se refiere al porcentaje masa/masa. En el cuarto aspecto de la invención, la sustancia farmacológica está presente dentro de la composición farmacéutica en una cantidad mayor que 7% p/p. Se considera que el valor % p/p definido por el cuarto aspecto de la invención representa el porcentaje másico del peso de sustancia farmacológica/relleno de la cápsula en ausencia del peso del cuerpo de la cápsula vacío. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende 15 mg de sustancia farmacológica, 180 mg de mezcla de relleno de la cápsula (o combinación), y un cuerpo de la cápsula que pesa 61 mg tendría un valor % p/p de $15/180 = 8,3\%$. Como ejemplo adicional, una composición farmacéutica que comprende 50 mg de sustancia farmacológica, 240 mg de mezcla de relleno de la cápsula (o combinación), y un cuerpo de la cápsula que pesa 61 mg tendría un valor % p/p de $50/240 = 20,8\%$.

Como se usa en la presente, el término "Forma A" se refiere a una forma cristalina del Compuesto 1 de base libre la cual tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1 cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Por lo tanto, "Forma A" se puede definir como un Compuesto 1 con forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos que tienen valores de ángulo de refracción 2θ (θ) seleccionados entre 10,7, 14,8, 18,7, 19,5, 21,4, 21,7, 25,5, 29,9, 35,0 y 37,8° cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente cuando dichos valores son más o

menos 2θ $0,2^\circ$. "Forma A" también se puede definir como un Compuesto 1 con forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos uno, dos, tres, cuatro o cinco picos que tienen valores de ángulo de refracción 2θ (θ) seleccionados entre $10,7$, $14,8$, $18,7$, $19,5$ y $21,4^\circ$ cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente cuando dichos valores son más o menos 2θ $0,2^\circ$. Además, "Forma A" también se puede definir como un Compuesto 1 con forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos uno, dos o tres picos que tienen valores de ángulo de refracción 2θ (θ) seleccionados entre $10,7$, $14,8$ y $19,5$ cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$, más particularmente cuando dichos valores son más o menos 2θ $0,2^\circ$. "Forma A" también se puede definir como un Compuesto 1 con forma cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1 cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Además, "Forma A" se puede definir como una forma cristalina del Compuesto 1 de base libre que tiene un inicio de fusión a aproximadamente 171°C o un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 2. Para mayores detalles ver el Ejemplo 4.

La expresión "sustancialmente igual" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X significa que se toman en cuenta la posición típica de los picos y la variabilidad de la intensidad. Por ejemplo, el experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) mostrará alguna variabilidad entre aparatos, generalmente tanto como $0,2^\circ$. Asimismo, el experto en la técnica apreciará que las intensidades relativas de los picos mostrará variabilidad entre aparatos como así también variabilidad debido al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de la muestra preparada, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y deberán tomarse solo como una medición cualitativa. Alguien con capacitación normal en la técnica también

apreciará que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X con un error de medición que es dependiente de las condiciones de medición empleadas. En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X pueden fluctuar debido a las condiciones de medición empleadas.

5 Además se deberá entender que las intensidades relativas también pueden variar según las condiciones experimentales y, por consiguiente, no se deberá tener en cuenta el orden exacto de la intensidad. Además, un error de medición del ángulo de difracción para un patrón convencional de difracción de rayos X es generalmente aproximadamente 5% o menor, y tal grado de error de medición

10 deberá tenerse en cuenta como perteneciente a los ángulos de difracción antes mencionados. En consecuencia, se ha de entender que la forma cristalina de la presente invención no está limitada a la forma cristalina que proporciona un patrón de difracción de rayos X completamente idéntico al patrón de difracción de rayos X ilustrado en la Figura 1 adjunta que se divulga en la presente. Todas las

15 formas cristalinas que proporcionan patrones de difracción de rayos X sustancialmente idénticos a los divulgados en la Figura 1 adjunta están dentro del alcance de la presente invención. La capacidad de determinar identidades sustanciales de patrones de difracción de rayos X está dentro de la competencia del experto en la técnica. Una expresión que se refiere a que la forma cristalina

20 del Compuesto 1 tiene "un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la Figura X" se puede intercambiar con una expresión que se refiere a que una forma cristalina del Compuesto 1 tiene "un patrón de difracción de rayos X de polvo caracterizado por el patrón de difracción de rayos X de polvo representativo

25 mostrado en la Figura X".

Como se usa en la presente, la expresión "enfermedad de Alzheimer" o "AD" abarca tanto la enfermedad de Alzheimer preclínica como clínica a menos que el

contexto indique claramente que se considera solamente la enfermedad de Alzheimer preclínica o solo la enfermedad de Alzheimer clínica.

Como se usa en la presente, la expresión "tratamiento de la enfermedad de Alzheimer" se refiere a la administración del Compuesto 1 a un paciente para
5 mejorar al menos uno de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Como se usa en la presente, la expresión "prevención de la enfermedad de Alzheimer" se refiere al tratamiento profiláctico de la AD; o el retardo de la aparición o del progreso de la AD. Por ejemplo, la aparición o el progreso de la AD se retarda durante al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años. En una
10 realización, "prevención de la enfermedad de Alzheimer" se refiere al tratamiento de la AD preclínica; o al retardo de la aparición o del progreso de la AD preclínica. En una realización adicional, la aparición o el progreso de la AD preclínica se retarda durante al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años. En otra realización, "prevención de la enfermedad de Alzheimer" se refiere al tratamiento
15 profiláctico de la AD clínica; o al retardo de la aparición o del progreso de la AD clínica. En una realización adicional, la aparición o el progreso de la AD clínica se retarda durante al menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 años.

Como se usa en la presente, la expresión "enfermedad de Alzheimer clínica" o "AD clínica" abarca tanto el deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) debido a la AD y la demencia debido a la AD, a menos que el contexto aclare que
20 solo se hace referencia a MCI debido a AD o demencia debida a AD. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en su "Borrador de la guía sobre investigación clínica de medicinas para el tratamiento de AD y otras demencias" (EMA/Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés)/539931/2014) sintetiza los criterios del Instituto Nacional
25 sobre el Envejecimiento (National Institute on Aging) para el diagnóstico de MCI debido a AD y demencia por AD como se establece a continuación.

El diagnóstico de MCI debido a AD requiere evidencia de declive intra-individual, manifestado por:

- 5 a) Un cambio en la cognición en relación con los niveles anteriormente alcanzados, informado por el paciente o un informante y/o por el juicio de un médico.
- b) Deterioro cognitivo en al menos un dominio (pero no necesariamente en la memoria episódica) en relación con los valores normativos acordes a la edad y la educación; se acepta el deterioro en más de un dominio cognitivo.
- 10 c) Independencia conservada en las capacidades funcionales, aunque los criterios también aceptan "problemas leves" en la realización de actividades instrumentales de la vida diaria (IADL, por sus siglas en inglés) incluso cuando se realizan solo con ayuda (es decir, en vez de hacer hincapié en la independencia, los criterios aceptan la dependencia leve debida a la pérdida funcional).
- 15 d) Inexistencia de demencia, la cual nominalmente es una función de c (arriba).
- e) Una presentación clínica consistente con el fenotipo de la AD en ausencia de otros trastornos potencialmente demenciales. El aumento de la confianza en el diagnóstico puede estar sugerida por
 - 1) Óptimo: Un biomarcador A β positivo y un biomarcador de degeneración
 - 20 positivo
 - 2) Menos que óptimo:
 - i. Un biomarcador A β positivo sin un biomarcador de degeneración
 - ii. Un biomarcador de degeneración positivo sin ensayos de biomarcadores A β
- 25 El diagnóstico de demencia por AD requiere:
 - a) La presencia de demencia, determinada por la declinación intra-individual de la cognición y la función.

- b) Aparición insidiosa y progresiva de la declinación cognitiva.
- c) Deterioro en dos o más dominios cognitivos; aunque la presentación de amnesia es lo más común, los criterios permiten el diagnóstico sobre la base de presentaciones no amnésicas (por ejemplo, deterioro de las capacidades funcionales y visoespaciales).
- d) Ausencia de características prominentes asociadas con otros trastornos de demencia.

El aumento de la confianza en el diagnóstico puede estar sugerido por el algoritmo de biomarcadores expuesto en la sección de MCI debido a AD anterior.

- Como se usa en la presente, la expresión "enfermedad de Alzheimer preclínica" o "AD preclínica" se refiere a la presencia de biomarcadores moleculares de AD *in vivo* en ausencia de síntomas clínicos. El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer proporcionan un esquema, que se muestra en la Tabla 1 a continuación, que establece las distintas etapas de la AD preclínica (Sperling *et al.*, 2011).

Tabla 1: Categorías de las etapas de la AD preclínica

Etapas	Descripción	Aβ (PET o CSF)	Marcadores de daño neuronal (tau, FDG, sMRI)	Evidencia de cambios cognitivos sutiles
Etapas 1	Amiloidosis cerebral asintomática	Positivo	Negativo	Negativo
Etapas 2	Amiloidosis asintomática + neurodegeneración "corriente abajo"	Positivo	Positivo	Negativo
Etapas 3	Amiloidosis + daño neuronal + sutil declinación cognitiva/conductual	Positivo	Positivo	Positivo

sMRI = diagnóstico por imágenes resonancia magnética estructural

Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a un sujeto humano.

- Como se usa en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica del Compuesto 1, y que generalmente no son indeseables biológicamente ni de otra forma (Stahl H, Wermuth C, 2011).

Como se usa en la presente, una "composición farmacéutica" comprende el Compuesto 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma sólida de dosis unitaria adecuada para administración oral (generalmente una cápsula, más particularmente una cápsula de gelatina dura). En Remington's
5 Pharmaceutical Sciences se puede encontrar una lista de portadores farmacéuticamente aceptables.

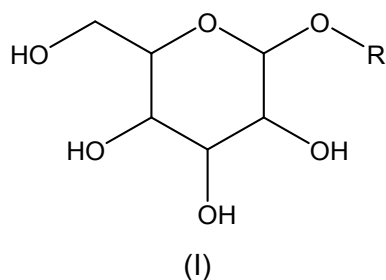
Como se usa en la presente, la expresión "hidroxipropil celulosa de baja sustitución" se refiere a un desintegrante que solo tiene un bajo nivel de grupos hidroxipropoxi en el esqueleto de celulosa, por ejemplo, que tienen un número
10 promedio de grupos hidroxipropoxi por unidad de anillo de glucosa del esqueleto de celulosa de aproximadamente 0,2. Hidroxipropil celulosa de baja sustitución no es lo mismo que hidroxipropil celulosa que tiene, por ejemplo, un número promedio de grupos hidroxipropoxi por unidad de anillo de glucosa del esqueleto de celulosa de aproximadamente 3,5.

15 Como se usan en la presente, las expresiones "hidroxipropil metilcelulosa" e "hipromelosa" se refieren a la celulosa, 2-hidroxipropil metil éter (CAS 9004-65-3), y se usan de manera intercambiable.

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del Compuesto 1 que provocará la inhibición de BACE-1 en un paciente según se
20 evidencia mediante una reducción de los niveles de A β 1-40 en CSF (fluido cerebroespinal, por sus siglas en inglés) o plasma en relación con un valor basal inicial. Los niveles de A β 1-40 se pueden medir usando técnicas convencionales de inmunoensayo, por ejemplo, Ensayo ultrasensible de MATRIZ-MÚLTIPLE A β 40 humana/murina (4G8) 96 pocillos Meso Scale Discovery (MSD) (#K110FTE-
25 3, Meso Scale Discovery, Gaithersburg, EE.UU.).

Como se usa en la presente, la expresión "alcohol de azúcar" se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde

n es 2, 3 o 4; o un compuesto de la Fórmula (I)



donde R representa un grupo pentahidroxihexilo que está unido al resto de la molécula por un enlace con cualquiera de los átomos de carbono dentro del grupo pentahidroxihexilo. En una realización, la expresión "alcohol de azúcar" se refiere a un compuesto derivado del azúcar que tiene la siguiente fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde n es 2, 3 o 4. En otra realización, la expresión "alcohol de azúcar" se refiere a un compuesto derivado del azúcar que tiene la siguiente fórmula general $\text{HOCH}_2(\text{CHOH})_n\text{CH}_2\text{OH}$ donde n es 3 o 4. Se considera que la expresión "derivado del azúcar" significa que la estructura química del alcohol de azúcar deriva del azúcar, y no necesariamente, que el material alcohol de azúcar en sí mismo es derivado del azúcar. Los ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen, entre otros, eritritol, xilitol, manitol, sorbitol, isomaltá, maltitol y lactitol. En inclusive otra realización, el alcohol de azúcar es manitol.

Como se usa en la presente, el término "tensioactivo" se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que es absorbido en interfases de fases y que disminuyen efectivamente la tensión superficial entre el Compuesto 1 y fluidos líquidos (Sinko PJ, Martin AN, 2011).

Como se usa en la presente, la expresión "material de carga" se refiere a una sustancia añadida a una composición farmacéutica para aumentar el peso y/o el tamaño de la composición farmacéutica. Los materiales de carga farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences y están enumerados en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al*, 2017. En una realización el material de relleno es almidón (por ejemplo, almidón pregelatinizado) o celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina). En otra realización el material de relleno es almidón. En incluso

otra realización el material de relleno es celulosa microcristalina.

Como se usa en la presente, el término "desintegrante" se refiere a una sustancia añadida a una composición farmacéutica para ayudar a su rotura (desintegración), por ejemplo, después de la administración y así liberar el ingrediente activo, tal como la sustancia farmacológica del Compuesto 1. Los desintegrantes farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences y están enumerados en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al*, 2017. En una realización, el desintegrante es hidroxipropil celulosa de baja sustitución.

Como se usa en la presente, el término "aglutinante" se refiere a una sustancia añadida a una composición farmacéutica para ayudar literalmente a "unir entre sí" los componentes individuales de una composición farmacéutica. Los aglutinantes farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences y están enumerados en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al*, 2017. En una realización el aglutinante es hidroxipropil celulosa o hidroxipropil metil celulosa. En otra realización el aglutinante es hidroxipropil celulosa. En incluso otra realización el aglutinante es hidroxipropil metil celulosa.

Como se usa en la presente, la expresión "agente de deslizamiento" se refiere a una sustancia añadida a una composición farmacéutica para aumentar el flujo de una mezcla, por ejemplo, una mezcla granulada, mediante, por ejemplo, al reducir la fricción entre partículas. Los agentes de deslizamiento farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences y están enumerados en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al*, 2017. En una realización el agente de deslizamiento es talco.

Como se usa en la presente, el término "lubricante" se refiere a una sustancia añadida a una formulación para ayudar a reducir la adherencia de un gránulo o polvo a la superficie de los equipos. Los lubricantes farmacéuticamente aceptables se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences y están enumerados en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sheskey *et al*, 2017. En una realización el lubricante es estearil fumarato de sodio.

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Descripción
ACN	acetonitrilo
APP	proteína precursora de amiloide
A β	péptido beta-amiloide
aq.	acuoso
AUClast	El área bajo la curva concentración en plasma-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable, calculada usando la regla lineal trapezoidal [masa x tiempo/volumen]
AUCinf	El área bajo la curva concentración en plasma-tiempo desde el momento cero hasta infinito, calculada usando la regla trapezoidal lineal calculada como $AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$, donde C_{last} es la última concentración medible y λ_z es la constante de la velocidad de eliminación [masa x tiempo/volumen].
A β 40	péptido beta-amiloide 40
BACE-1	enzima 1 que escinde la APP en el sitio beta
BACE-2	enzima 2 que escinde la APP en el sitio beta
BACE	enzima que escinde la APP en el sitio beta
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
BuLi o nBuLi	n-butillitio
C	concentración
CI	intervalo de confianza
conc.	concentrado
Cmpo	compuesto
CSF	fluido cerebroespinal
d	día
DCM	diclorometano
DDI	interacción fármaco-fármaco
DEA	dietilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DS	sustancia farmacológica
DSC	calorimetría diferencial de barrido
EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDTA	tetraetil acetato de etilendiamina
EF	formulación experimental
ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	etil acetato

Abreviatura	Descripción
FA	Formulación A
FB	Formulación B
FaSSIF	fluido intestinal simulado preprandial
FeSSIF	fluido intestinal simulado postprandial
g	gramo/aceleración gravitacional
h, hr	hora(s)
HDPE	polietileno de alta densidad
HGC	cápsula de gelatina dura
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC, LC	cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía líquida
IC ₅₀	concentración inhibitoria 50
IPAc	acetato de isopropilo
K ₃ EDTA	ácido etilendiaminotetraacético tri-potásico
kg	kilogramo
LC-MS/MS	espectrometría de masas en tandem
LLOQ	límite inferior de cuantificación
MeOH	metanol
m	metro
min	minuto(s)
ml	mililitro
μl	microlitro
μM	micromolar
μmol	micromoles
MC	metilcelulosa
min	minuto
MRM	monitoreo de reacción múltiple
MS	espectrometría de masas
MSD	MesoScale Discovery (proveedor de kits para inmunoensayo)
N	Newton
NaCl	cloruro de sodio
NEt ₃	triethylamina
nM	nanomolar
nmol	nanomoles
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
ns	no significativo
NT	no ensayado
PAMPA	ensayo de permeabilidad de membranas artificiales paralelas

Abreviatura	Descripción
PD	farmacodinámica
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
PET	tomografía por emisión de positrones
pg	picrogramo
PI	intermediario farmacéutico
PK	farmacocinética
pmol	picomoles
p.o	vía oral
q.d. o QD	una vez al día
q.s.	cantidad suficiente
QC	control de calidad
Rel.	relativo
Rf	factor de retención
RH	humedad relativa
rpm	revoluciones por minuto
Rt	tiempo de retención (min)
RT, rt	temperatura ambiente
SEM	error estándar de la media
SD	desviación estándar o única dosis
T	tiempo
t _{1/2}	Semivida
TBME	éter metil tert-butilico
TBS	solución salina tamponada con tris
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Tris	sustancia de tampón tris-hidroximetil(aminometano)
tBu ₃ P	tri-tert-butil fosfina
TX-100	tritón-X-100 (detergente, CAS Nro. 9002-93-1)
ULOQ	límite superior de cuantificación
UPLC	cromatografía líquida de ultra alta resolución
vs	frente a
WL	longitud de onda de radiación de cobre K α (λ_{Cu} = 1.5406 Å)
p	proporción en peso sobre la base de la cantidad del maerial de partida
XRPD	difracción de rayos X de polvo

Ejemplos

Los Ejemplos a continuación ilustran los diversos aspectos de la invención. **Los Ejemplos 1 y 2** muestran cómo se puede preparar y cristalizar el Compuesto 1. **Los Ejemplos 3, 4 y 5** describen la XRPD, DSC y análisis de estabilidad del Compuesto 1 cristalino (Forma A). **Los Ejemplos 6 y 7** describen formulaciones que comprenden el Compuesto 1 y su método de elaboración. **El Ejemplo 8** demuestra la estabilidad comparativa de dos formulaciones que comprenden el Compuesto 1. **El Ejemplo 9** describe los perfiles de disolución de formulaciones que comprenden el Compuesto 1. **El Ejemplo 10** describe los perfiles de disolución de formulaciones del Compuesto 1 que tienen diferentes grados de porosidad combinados. **El Ejemplo 11** demuestra las biodisponibilidades de la formulación experimental, Formulación A y Formulación B. **El Ejemplo 12** describe la falta de efecto de la ingesta observado en un primer estudio clínico en seres humanos usando la Formulación A. **El Ejemplo 13** describe un estudio en seres humanos para evaluar la PK del Compuesto 1 cuando se administra en combinación con un potente inhibidor o inductor de CYP3A4.

Ejemplo 1: Preparación del Compuesto 1

La preparación del Compuesto 1 se describe en el documento WO 2012/095469 A1 (Ejemplo 34). El Compuesto 1 también se puede preparar como se describe a continuación.

Metodología de NMR

A menos que se indique lo contrario los espectros de protones se registran en un espectrómetro ultrablindado de 400 MHz Bruker. Los cambios químicos se informan en ppm en relación con metanol (δ 3,31), dimetil sulfóxido (δ 2,50), o cloroformo (δ 7,29). Una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) se disuelve en un disolvente deuterado apropiado (0,7 ml). El ajuste de la homogeneidad es automático y los espectros obtenidos están de acuerdo con los procedimientos ampliamente conocidos por la persona con capacitación normal

en la técnica.

Información general sobre la cromatografía

Método HPLC H1 (Rt_{H1}):

Dimensiones de columna HPLC: 3,0 x 30 mm

- 5 Tipo de columna HPLC Zorbax SB-C18, 1,8 µm
- Eluyente HPLC: A) agua + 0,05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0,05 Vol.-% TFA
- Gradiente HPLC: 30-100 % B en 3,25 min, caudal = 0,7 ml / min

10 **Método LCMS H2 (Rt_{H2}):**

Dimensiones de columna HPLC 3,0 x 30 mm

Tipo de columna HPLC Zorbax SB-C18, 1,8 µm

Eluyente HPLC: A) agua + 0,05 Vol.-% TFA, B) ACN + 0,05 Vol.-% TFA

- 15 Gradiente HPLC: 10-100 % B en 3,25 min, caudal = 0,7 ml / min

Método UPLCMS H3 (Rt_{H3}):

Dimensiones de columna HPLC: 2,1 x 50 mm

Tipo de columna HPLC Acquity UPLC HSS T3, 1,8 µm

- 20 Eluyente HPLC: A) agua + 0,05 Vol.-% ácido fórmico + 3,75 mM acetato de amonio B) ACN + 0,04 Vol.-% ácido fórmico

Gradiente HPLC: 2-98 % B en 1,4 min, 98% B 0,75 min, caudal = 1,2 ml / min

Temperatura de columna HPLC: 50 °C

25

Método LCMS H4 (Rt_{H4}):

Dimensiones de columna HPLC 3,0 x 30 mm

Tipo de columna HPLC Zorbax SB-C18, 1,8 μ m
 Eluyente HPLC A) agua + 0,05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0,05 Vol.-% TFA
 Gradiente HPLC: 70-100 % B en 3,25 min, caudal = 0,7 ml / min

5

Método LCMS H4 (Rt_{H4}):

Dimensiones de columna HPLC 3,0 x 30 mm
 Tipo de columna HPLC Zorbax SB-C18, 1,8 μ m
 Eluyente HPLC A) agua + 0,05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0,05 Vol.-% TFA
 Gradiente HPLC: 80-100 % B en 3,25 min, caudal = 0,7 ml / min

10

Método LCMS H6 (Rt_{H6}):

Dimensiones de columna HPLC 3,0 x 30 mm
 Tipo de columna HPLC Zorbax SB-C18, 1,8 μ m
 Eluyente HPLC A) agua + 0,05 Vol.-% TFA; B) ACN + 0,05 Vol.-% TFA
 Gradiente HPLC: 40-100 % B en 3,25 min, caudal = 0,7 ml / min

15

a) 2-Bromo-5-fluoro-4-trietilsilanil-piridina

Una solución de diisopropilamina (25,3 g, 250 mmol) en 370 ml de THF se enfrió con un baño de acetona en hielo seco a -75 °C. Se añadió BuLi (100 ml, 250 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo mientras se mantenía la temperatura por debajo de -50 °C. Después de que la temperatura de la mezcla había alcanzado nuevamente -75 °C, se añadió por goteo una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (36,7 g, 208 mmol) en 45 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 h a -75 °C. Se añadió rápidamente trietilclorosilano (39,2 g, 260 mmol). La temperatura se mantuvo por debajo de -50 °C. Se eliminó el baño frío y se dejó calentar la mezcla

25

de reacción a -15 °C, se vertió sobre NH₄Cl (10%) acuoso. Se añadió TBME y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄·H₂O, se filtró y se evaporó para proporcionar un líquido marrón que se destiló a 0,5 mm Hg para brindar el título del compuesto como un líquido ligeramente amarillo (b.p. 105-111 °C). HPLC: Rt_{H4} = 2,284 min; ESIMS: 290, 292 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,14 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 1,00-0,82 (m, 15H).

b) 1-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona

Una solución de diisopropilamina (25,4 g, 250 mmol) en 500 ml de THF se enfrió a -75 °C. Se añadió BuLi (100 ml, 250 mmol, 2,5 M en hexanos) por goteo mientras se mantenía la temperatura por debajo de -50 °C. Después de que la temperatura de la mezcla había alcanzado nuevamente -75 °C, se añadió por goteo una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-trietilsilanil-piridina (56,04 g, 193 mmol) en 60 ml de THF. La mezcla se agitó en un baño de hielo seco durante 70 minutos. Se añadió rápidamente N,N-dimetilacetamida (21,87 g, 250 mmol), la temperatura de reacción se elevó a -57 °C. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo seco durante 15 min y luego se dejó calentar a -40 °C. Esta se vertió en una mezcla de HCl 2M aq. (250 ml, 500 mmol), 250 ml de agua y 100 ml de salmuera. La mezcla se extrajo con TBME, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄·H₂O, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo que se purificó en una columna de gel de sílice mediante elusión con hexano/TBME 0-5% para proporcionar 58,5 g del compuesto del título como un líquido amarillo. TLC (Hex/TBME 99/1): R_f = 0,25; HPLC: Rt_{H4} = 1,921 min; ESIMS: 332, 334 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,57 (d, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,00-0,84 (m, 15H).

c) (S)-2-(6-Bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2-trimetilsilaniloxi-

propionitrilo

Primeramente, se preparó la solución catalizadora disolviendo agua (54 mg, 3,00 mmol) en 100 ml de DCM seco ($\leq 0,001\%$ agua). Este DCM húmedo (contenido de agua 44 ml, 1,32 mmol) se añadió a una solución bien agitada de butóxido de titanio(IV) (500 mg, 1,47 mmol) en 20 ml de DCM seco. La solución clara obtenida se sometió a reflujo durante 1 hora. Esta solución luego se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 2,4-di-tert-butil-6-[[*(E)*-(*S*)-1-hidroxi-2-metil-propilimino]-metil]-fenol [CAS 155052-31-6] (469 mg, 1,47 mmol). La solución amarilla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta solución catalizadora (0,023 M, 46,6 ml, 1,07 mmol) se añadió a una solución de 1-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-etanona (35,53 g, 107 mmol) y cianuro de trimetilsililo (12,73 g, 128 mmol) en 223 ml DCM seco. La mezcla se agitó durante 2 días y se evaporó para proporcionar 47 g del compuesto del título bruto como un aceite anaranjado. HPLC: $R_{t_{H_5}} = 2,773$ min; ESIMS: 431, 433 [(*M*+*H*)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,46 (d, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,00 (t, 9H), 1,03-0,87 (m, 15H), 0,20 (s, 9H).

d) clorhidrato (*R*)-1-Amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-propan-2-ol

Un complejo de borano dimetil sulfuro (16,55 g, 218 mmol) se añadió a una solución de (*S*)-2-(6-bromo-3-fluoro-4-trietilsilanil-piridin-2-il)-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo (47 g, 109 mmol) en 470 ml de THF. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. El baño térmico se eliminó y la mezcla de reacción se extinguió agregando MeOH cuidadosamente y por goteo. Después de que hubo cesado la evolución de gas, se añadió lentamente HCl 6M (23,6 ml, 142 mmol). La solución obtenida se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH y se evaporó (dos veces) para proporcionar 44,5 g de una espuma amarilla, suficientemente pura para

reacciones ulteriores. HPLC: $R_{t_{H1}} = 2,617$ min; ESIMS: 363, 365 $[(M+H)^+, 1Br]$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,93 (s, br, 3H), 7,53 (d, 1H), 6,11 (s, br, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,99-0,81 (m, 15H).

5 **e) (*R*)-N-(2-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)piridin-2-il)-2-hidroxipropil)-4-nitrobencenosulfonamida**

A una solución de clorhidrato (*R*)-1-amino-2-(6-bromo-3-fluoro-4-triethylsilylpiridin-2-il)-propan-2-ol (43,5 g, 109 mmol) en 335 ml THF se añadió una solución de $NaHCO_3$ (21,02 g, 250 mmol) en 500 ml de agua. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadió por goteo una solución de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (26,5 g 120 mmol) en 100 ml THF. La emulsión obtenida se agitó durante toda la noche permitiendo que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con TBME. La capa orgánica se secó con $MgSO_4 \cdot H_2O$, se filtró y se evaporó para dar una resina anaranjada que se purificó en una columna de gel de sílice mediante elusión con hexanos/10-20% EtOAc para proporcionar 37,56 g del compuesto del título como una resina amarilla. TLC (Hex/EtOAc 3/1): $R_f = 0,34$; HPLC: $R_{t_{H4}} = 1,678$ min; ESIMS: 548, 550 $[(M+H)^+, 1Br]$; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8,40 (d, 2H), 8,06 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,23 (d, 2H), 1,44 (s, 3H) 0,97-0,81 (m, 15H); HPLC Quiral (Chiralpak AD-H 1213, UV 210 nm): 90% ee.

f) 6-Bromo-3-fluoro-2-[(*S*)-2-metil-1-(4-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-4-triethylsilylpiridina

Una solución de trifenilfosfina (21,55 g, 82 mmol) y (*R*)-N-(2-(6-bromo-3-fluoro-4-(triethylsilyl)piridin-2-il)-2-hidroxipropil)-4-nitrobencenosulfonamida (37,56 g, 69 mmol) en 510 ml THF se enfrió a 4 °C. Se añadió una solución de dietil azodicarboxilato en tolueno (40% en peso, 38,8 g, 89 mmol) por goteo mientras

se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con aproximadamente 1.000 ml de tolueno y el THF se eliminó por evaporación en el evaporador rotativo. La solución de tolueno
 5 obtenida del producto bruto se pre-purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc 5-17%. Las fracciones más puras se combinaron, evaporaron y cristalizaron a partir de TBME/hexano para proporcionar 29,2 g del compuesto del título como cristales blancos. HPLC: $R_{t_{H4}} = 2,546$ min; ESIMS: 530, 532 $[(M+H)^+, 1Br]$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,40 (d, 2H), 8,19 (d, 2H),
 10 7,39 (d, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,01 (s, 3H) 1,03 – 0,83 (m, 15H); $\alpha[D] - 35,7^\circ$ (c = 0,97, DCM).

g) 6-Bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-metil-1-(4-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina

15 Se añadió fluoruro de potasio (1,1 g, 18,85 mmol) a una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-[(S)-2-metil-1-(4-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-4-trietilsilanil-piridina (5 g, 9,43 mmol) y AcOH (1,13 g, 9,43 mmol) en 25 ml THF. Se añadió DMF (35 ml) y la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de $NaHCO_3$ saturado acuoso y TBME. Las
 20 capas se separaron y se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4 \cdot H_2O$, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite amarillo que se cristalizó a partir de TBME/hexano para proporcionar 3,45 g del compuesto del título como cristales blancos. HPLC: $R_{t_{H6}} = 2,612$ min; ESIMS: 416, 418 $[(M+H)^+, 1Br]$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,41 (d, 2H), 8,19 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,04 (s,
 25 3H); $\alpha[D] - 35,7^\circ$ (c = 0,89, DCM).

h) éster etílico del ácido (*R*)-2-[(*R*)-2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico

Una solución de éster etílico del ácido (*R*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (11,93 g, 64,1 mmol) en DMF (158 ml) se evacuó/lavó con nitrógeno dos veces. Se agregó una solución de KOtBu (6,21 g, 55,5 mmol) en DMF (17 ml) por goteo mientras se mantenía una temperatura de reacción de aproximadamente 25 °C usando enfriamiento con un baño de agua. Después de 15 min se añadió 6-bromo-3-fluoro-2-[(*S*)-2-metil-1-(4-nitro-bencenosulfonil)-aziridin-2-il]-piridina sólida (17,78 g, 42,7 mmol) y se continuó agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de HCl 1M (56 ml), salmuera y TBME. Las capas se separaron, se lavaron con salmuera y TBME. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄·H₂O, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/25-33% TBME) para proporcionar 16,93 g del compuesto del título como una resina amarilla contaminada con un sub-producto isomérico (proporción 70:30 mediante ¹H-NMR).

HPLC: Rt_{H6} = 2,380 min; ESIMS: 602, 604 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,32 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,39 – 4,30 (m, 2H), 3,95 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,40-1,34 (m, 3H) + sub-producto isomérico.

i) (*R*)-2-[(*R*)-2-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida

A una solución de éster etílico del ácido (*R*)-2-[(*R*)-2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propiónico (16,93 g, 28,1 mmol) en un NH₃/MeOH (7M, 482 ml) se agitó a 50 °C en un recipiente sellado durante 26 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se

cristalizó a partir de DCM para proporcionar 9,11 g del compuesto del título como cristales incoloros.

HPLC: $R_{t_{H6}} = 2,422$ min; ESIMS: 573, 575 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,33 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,17 (s, br, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,57 (s, br, 1H), 4,15 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

j) N-[(*R*)-1-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-((*R*)-1-ciano-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-4-nitro-bencenosulfonamida

Una suspensión de (*R*)-2-[(*R*)-2-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-(4-nitro-bencenosulfonilamino)-propoxi]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propionamida (8,43 g, 14,70 mmol) y trietilamina (5,12 ml, 36,8 mmol) en 85 ml DCM se enfrió a 0-5 °C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (2,49 ml, 17,64 mmol) por goteo durante 30 min. Se añadieron trietilamina (1,54 ml, 11,07 mmol) y anhídrido trifluoroacético adicionales (0,75 ml, 5,29 mmol) para completar la reacción. La mezcla de reacción se extinguió con la adición de 14 ml de amoníaco acuoso (25%) y 14 ml de agua. La emulsión se agitó durante 15 min, se añadió más agua y DCM y se separaron las capas. Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄H₂O, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos/EtOAc 10-25%) proporcionó 8,09 g del compuesto del título como una resina amarilla.

HPLC: $R_{t_{H6}} = 3,120$ min; ESIMS: 555, 557 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,35 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,39 (d 1H), 4,22 (d, 1H), 1,68 (s, 6H).

k) (2*R*,5*R*)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamine

Una solución de N-[(*R*)-1-(6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2-((*R*)-1-ciano-2,2,2-

trifluoro-1-metil-etoxi)-1-metil-etil]-4-nitro-bencenosulfonamida (9,18 g, 16,53 mmol) y N-acetilcisteína (5,40 g, 33,10 mmol) en 92 ml etanol se evacuó y se lavó con nitrógeno. Se añadió K₂CO₃ (4,57 g, 33,1 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró en vacío hasta aproximadamente 1/4 del volumen original y se repartió entre agua y TBME. La capa orgánica se lavó con solución aq. K₂CO₃ 10%, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite amarillo. La cromatografía en columna en sílice (hexanos/(EtOAc:MeOH 95:5)14-50%) proporcionó 4,55 g del compuesto del título como un líquido blancuzco.

HPLC: Rt_{H2} = 2,741 min; ESIMS: 370, 372 [(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,71 – 7,62 (m, 2H), 5,97 (s, br, 2H), 4,02 (d 1H), 3,70 (d, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

l) (2R,5R)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-il amine

Un autoclave de vidrio/acero inoxidable se purgó con nitrógeno, se añadió Cu₂O (0,464 g, 3,24 mmol), amoníaco (101 ml, 25%, aq., 648 mmol, 30 equivalentes) y (2R,5R)-5-(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2H-[1,4]oxazin-3-ilamina (8 g, 21,6 mmol) en etilenglicol (130 ml). El autoclave se cerró y la suspensión se calentó hasta 60 °C y la solución se agitó durante aproximadamente 48 horas (presión máx. 0,7 bar, temperatura interior 59-60 °C). La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y agua. La fase orgánica se lavó con agua y 4 veces con amoníaco aq. 12% y finalmente con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto bruto (7 g, que contenía un poco de etilenglicol, rendimiento cuantitativo) se usó en el paso siguiente sin purificación ulterior.

HPLC: Rt_{H3} = 0,60 min; ESIMS: 307 [(M+H)⁺].

m) éster tert-butílico del ácido [(2*R*, 5*R*)-5-(6-Amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico

Una solución de (2*R*, 5*R*)-5-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il amina (6,62 g, 21,6 mmol), Boc₂O (4.72 g, 21.6 mmol) y base de Hünig (5,66 ml, 32,4 mmol) en diclorometano (185 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ sat. aq. y salmuera. Se extrajeron nuevamente las capas acuosas con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para brindar un sólido verde claro (14 g). El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice (ciclohexano:etil acetato 95:5 a 60:40) para obtener 7,68 g del compuesto del título.

TLC (ciclohexano:etil acetato 3:1): R_f = 0,21; HPLC: R_{tH3} = 1,14 min; ESIMS: 408 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 11,47 (br. s, 1H), 7,23 (dd, *J*=10,42, 8,78 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J*=8,78, 2,64 Hz, 1H), 4,50 (br. s, 2H), 4,32 (d, *J*=2,38 Hz, 1H), 4,10 (d, *J*=11,80 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H, CH₃), 1,65 (s, 3H, CH₃), 1,55 (s, 9H).

n) éster tert butílico del ácido ((2*R*, 5*R*)-5-{6-[(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico

Una mezcla de éster tert-butílico del ácido [(2*R*, 5*R*)-5-(6-amino-3-fluoro-piridin-2-il)-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il]-carbámico (3,3 g, 8,12 mmol), ácido 3-cloro-5- trifluorometilpicolínico (2,2 g, 9,74 mmol), HOAt (1,99 g, 14,62 mmol) y clorhidrato EDC (2,33 g, 12,18 mmol) se agitó en DMF (81 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con etil acetato y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto bruto (12 g) se cromatografió sobre gel de sílice

(ciclohexano a ciclohexano:etil acetato 1:1) para proporcionar 75,2 g del compuesto del título.

TLC (sílice, ciclohexano:etil acetato 3:1): $R_f = 0,47$; HPLC: $R_{t_{H_3}} = 1,40$ min; ESIMS: 615, 616 $[(M+H)^+, 1Cl]$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11,68 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,81 (dd, $J=1,82, 0,69$ Hz, 1 H), 8,45 (dd, $J=8,91, 3,14$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=1,88, 0,63$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J=9,79, 9,16$ Hz, 1 H), 4,38 (d, $J=2,13$ Hz, 1 H), 4,18 (d, $J=11,80$ Hz, 1 H), 1,75 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

10 **o) ácido 3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico [6-((3*R*,6*R*)-5-amino-3,6-dimetil-6-trifluorometil-3,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il)-5-fluoro-piridin-2-il]-amida**

Una mezcla de éster tert-butilico del ácido ((2*R*, 5*R*)-5-{6-[3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-3-fluoro-piridin-2-il}-2,5-dimetil-2-trifluorometil-5,6-dihidro-2*H*-[1,4]oxazin-3-il)-carbámico (4,99 g, 8,13 mmol) y TFA (6,26 ml, 81 mmol) en diclorometano (81 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con un disolvente orgánico apropiado, tal como acetato de etilo y amoníaco aq. Se añadió hielo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar 3,78 g del compuesto del título.

HPLC: $R_{t_{H_3}} = 0,87$ min; ESIMS: 514, 516 $[(M+H)^+, 1Cl]$; ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 5,88 (br. s, 2H), 4,12 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H).

25 **Ejemplo 2: Procedimiento de cristalización para el Compuesto 1**

1 p del Compuesto 1 se disolvió en 5,11 p de IPAc a 70-80 °C. La solución se filtró (filtro <2 μ m) y luego se añadió 1,52 p de n-heptano. La solución se enfrió a 55 °C,

y se sembró con 0,5% p/p del Compuesto 1. La suspensión se mantuvo a 55 °C durante 30-60 minutos y luego se enfrió a 35 °C durante 2 horas. La suspensión se envejeció durante 1 hora y luego se añadieron 8,2 p de n-heptano durante 3 horas. La suspensión se envejeció durante 1 hora y luego se enfrió a 0-5 °C durante 2 horas y se envejeció durante al menos 2 horas. La suspensión se filtró bajo vacío, y la torta se lavó con 10/90 p/p de isopropil acetato/n-heptano. La torta se secó bajo vacío a 40-45 °C hasta secado.

Ejemplo 3: Análisis XRPD (difracción de rayos X en polvo, por sus siglas en inglés) del Compuesto 1 cristalino

- 10 El Compuesto 1 cristalino se analizó mediante XRPD y los diez picos más característicos se muestran en la Tabla 1 (ver también la Figura 1).

Tabla 1

2-theta en grados	valor d en Å	intensidad relativa en %
10,68	8,28	67,4
14,84	5,96	100,0
18,66	4,75	23,5
19,52	4,54	46,6
21,38	4,15	71,4
21,68	4,10	19,9
25,52	3,49	5,4
29,86	2,99	6,8
35,04	2,56	6,0
37,83	2,38	4,5

- Se realizó el análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) usando un difractómetro de rayos X D8 Advance Bruker en reflexión geométrica. Las mediciones se tomaron a aproximadamente 30 kV y 40 mA en las siguientes condiciones:

Tabla 2

Velocidad de barrido (barrido continuo):	3 s/paso
Tamaño del paso:	0,017° (2-theta)
Rendija Soller:	2,5°
	V12 (variable)

Rendijas (de izquierda a derecha):	
---	--

Se registró el patrón de difracción de rayos X entre 2° y 40° (2-theta) con radiación CuK_α para identificación del patrón completo.

Ejemplo 4: Análisis DSC del Compuesto 1 cristalino

- 5 Se analizó el Compuesto 1 cristalino mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un calorímetro diferencial de barrido Q1000 de TA Instruments y se halló que tenía un inicio de fusión a aproximadamente 171 °C, ver Figura 2.

Ejemplo 5: Estabilidad química del Compuesto 1 cristalino cuando se expone a temperatura y humedad elevadas durante una semana

- 10 Se ensayó la estabilidad del Compuesto 1 cristalino exponiendo el material cristalino a alta temperatura y/o humedad durante al menos tres semanas. Después del almacenamiento con alta temperatura y/o humedad, se tomaron muestras del material cristalino a granel y se disolvieron en acetonitrilo:agua (80:20) y se analizó la pureza en un sistema Aquity UPLC de Waters con las
- 15 siguientes condiciones:

Tabla 3

Columna de separación	Waters Acquity UPLC BEH Fenilo		
Fase móvil	A: 0,05% TFA en 95% agua/5% acetonitrilo; B: 0,05% TFA en 95% acetonitrilo/5% agua		
Caudal	40,6 mL/min		
Temperatura de columna°	35 °C		
Detección	286 nm		
Gradiente	Tiempo (min)	% A	% B
	0,0	95	5
	2,5	60	40
	3,5	54	46
	5,0	5	95
	5,01	95	5
	6,0	95	5

Los resultados de este ensayo se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Condiciones de ensayo Temp/RH; Tiempo de exposición	Pureza/%	Forma de estado sólido
RT; 0	97,3	Cristalino
80°C; 3 semanas	97,3	Cristalino
50°C; 4 semanas	97,3	Cristalino
50°C/75%RH; 3 semanas	96,8	Cristalino

- Esta forma cristalina "Forma A" es la más estable de las formas de base libre descubiertas del Compuesto 1.

**Ejemplo 6: Composición farmacéutica que comprende el Compuesto 1 -
Formulación "A"**

- El Compuesto 1 se formuló como cápsulas de gelatina duras con una concentración de dosis de 1, 10, 25 y 75 mg (por ejemplo, Capsugel, tamaño 3) que comprende los ingredientes que se muestran en la Tabla 5 (Formulación A). La elaboración del lote se llevó a cabo como se describe a continuación y en la Tabla 6.

Tabla 5: Composición de cápsulas de gelatina duras con 1 mg, 10 mg, 25 mg y 75 mg del Compuesto 1 (Formulación A)

	Cantidad por cápsula de la Formulación A (% p/p)			
	1 mg	10 mg	25 mg	75 mg
Carga del fármaco	0,6%	5,9%	14,7%	44,1%
Ingrediente de relleno de la cápsula				
Compuesto 1	0,6	5,9	14,7	44,1
Manitol	67,2	63,37	56,91	35,14
Almidón pregelatinizado	21,77	20,29	17,94	10,29
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	5,17	5,17	5,18	5,17
Hidroxipropil celulosa	3,39	3,39	3,39	3,39
Talco	0,47	0,47	0,47	0,47

Estearil fumarato de sodio	1,41	1,41	1,41	1,41
Peso de la mezcla de relleno de la cápsula (mg)	170,0	170,0	170,0	170,0

Tabla 6: Elaboración de cápsulas de gelatina duras con 1 mg, 10 mg, 25 mg y 75 mg del Compuesto 1 (Formulación A)

	Cantidad por lote (kg)			
	1 mg	10 mg	25 mg	75 mg ³
Tamaño del lote	7.500 unidades	16.000 unidades	35.000 unidades	7.100 unidades
Carga del fármaco	0,6%	5.9%	14,7%	44.1%
Ingrediente de relleno de la cápsula				
Compuesto 1	0,0075	0,1600	0,875	0,5325
Manitol	0,8568	1,7238	3,386	0,4242
Almidón pregelatinizado	0,2775	0,5520	1,068	0,1243
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	0,0660	0,1408	0,308	0,0625
Hidroxipropil celulosa	0,0432	0,0922	0,202	0,0409
Estearil fumarato de sodio.	0,0180	0,0384	0,084	0,0170
Talco	0,0060	0,0128	0,028	0,0057
Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Peso de la mezcla de relleno de la cápsula	1,2750	2,7200	5,950	1,2071
Cuerpo de la cápsula vacío				
Cuerpo de la cápsula, tamaño 3 (peso teórico)	0,3600	0,7680	1,680	0,3408
Peso total del lote	1,6350	3,4880	7,630	1,5479

¹Correspondiente a un contenido de sustancia farmacológica corregido (= cc) de 100%. Se realiza una compensación de la sustancia farmacológica si el contenido de la sustancia farmacológica corregido es $\leq 99,5\%$. La diferencia en peso de ajusta con manitol.

² Eliminado durante el procesamiento

³ Durante la granulación de la formulación con concentración de dosis de 75 mg, se observó que el proceso de granulación no era adecuado. Esto se atribuye probablemente a la elevada carga del fármaco de 44% p/p en esta composición. Por lo tanto, para un proceso de granulación confiable, se deberá mantener un límite superior de la carga del fármaco de, por ejemplo, 35%.

Se pueden preparar lotes de otros tamaños según los requerimientos de suministro y/o la cadena de equipos disponible. El peso de los componentes individuales para otros tamaños de lotes corresponde proporcionalmente con la composición indicada.

5 Descripción del proceso de elaboración del Compuesto 1 Formulación A:
Cápsulas de gelatina duras de 1 mg y 10 mg

1. Combinar la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y la porción de manitol.
2. Tamizar la mezcla del paso 1.
- 10 3. Combinar la mezcla del paso 2.
4. Tamizar la porción de manitol y añadir a la mezcla del paso 3.
5. Combinar la mezcla del paso 4.
6. Tamizar la porción remanente de manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa de baja sustitución e hidroxipropil celulosa. Añadir los
- 15 ingredientes tamizados a la mezcla del paso 5.
7. Combinar la mezcla del paso 6.
8. Tamizar la combinación del paso 7.
9. Combinar la mezcla del paso 8.
10. Disolver la hidroxipropil celulosa en agua purificada con agitación para
- 20 formar la solución aglutinante. Añadir la solución aglutinante a la combinación del paso 9 y granular la masa usando una granuladora de alto cizallamiento (por ejemplo, Collette).
11. Realizar el cribado en húmedo de la masa del paso 10 de ser necesario.
12. Secar los gránulos húmedos del paso 11 en un secador de lecho fluido (por
- 25 ejemplo, Aeromatic).
13. Cribar los gránulos secados en el paso 12.
14. Tamizar manitol, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y talco y añadir a

los gránulos cribados en el paso 13.

15. Combinar la mezcla del paso 14.
16. Tamizar estearil fumarato de sodio y añadir a la mezcla del paso 15.
17. Combinar la mezcla del paso 16 para obtener la combinación final.
- 5 18. Encapsular la combinación final del paso 17 usando una máquina para rellenar cápsulas (por ejemplo, H&K).

Descripción del proceso de elaboración del Compuesto 1 Formulación A:

Cápsulas de gelatina duras de 25 mg y 75 mg

- 10 1. Tamizar la sustancia farmacológica del Compuesto 1, manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, hidroxipropil celulosa.
2. Combinar los materiales tamizados en el paso 1.
3. Tamizar la mezcla del paso 2.
4. Combinar la mezcla del paso 3.
- 15 5. Disolver la hidroxipropil celulosa en agua purificada con agitación para formar la solución aglutinante. Añadir solución aglutinante a la combinación del paso 4 y granular la masa usando una granuladora de alto cizallamiento (por ejemplo, Collette).
6. Realizar el cribado en húmedo de la masa del paso 6 de ser necesario
- 20 7. Secar los gránulos húmedos del paso 6 en un secador de lecho fluido (por ejemplo, Aeromatic).
8. Cribar los gránulos secados en el paso 7.
9. Tamizar manitol, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y talco y añadir a los gránulos tamizados en el paso 8.
- 25 10. Combinar la mezcla del paso 9.
11. Tamizar estearil fumarato de sodio y añadir al paso 10.
12. Combinar la mezcla del paso 11 para obtener la combinación final.

13. Encapsular la combinación final del paso 12.

El proceso descrito anteriormente se puede ajustar razonablemente según la cadena de equipos disponible y la escala de los lotes. Se pueden preparar diferentes tamaños de lotes mediante la adaptación del tamaño de los equipos. El peso de los componentes individuales para otros tamaños de lote corresponde proporcionalmente a la composición indicada dentro de la adaptación usual que puede ser necesaria para posibilitar el aumento de la escala y la transferencia del proceso como se ilustra, por ejemplo, en los lineamientos de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU., por sus siglas en inglés) sobre aumentos de escala y aprobación de cambios posteriores.

Ejemplo 7: Composición farmacéutica adicional que comprende el Compuesto 1 - Formulación "B"

El Compuesto 1 se formuló adicionalmente como cápsulas de gelatina duras (por ejemplo, Capsugel, tamaño 2 o 3) que comprende los ingredientes que se muestran en la Tabla 7 (Formulación B). La elaboración de la Formulación B se llevó a cabo como se describe a continuación y en la Tabla 8.

Tabla 7: Composición unitaria de cápsulas de gelatina duras con formulaciones con concentraciones de dosis de 10 mg, 15 mg, 25 mg y 50 mg del Compuesto 1 (Formulación B)

	Formulación B Cantidad por cápsula (% p/p)			
	10 mg	15 mg	25 mg	50 mg
Carga del fármaco	8,3%	8,3%	20,8%	20,8%
Ingrediente de relleno de la cápsula				
Compuesto 1	8,33 ¹	8,33 ¹	20,83 ¹	20,83 ¹
Manitol ²	42,97 ³	42,97 ⁴	39,30 ⁵	39,30 ⁶
Celulosa microcristalina	38,83	38,83	30,00	30,00
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	5,00	5,00	5,00	5,00
Hipromelosa	2,87	2,87	2,87	2,87
Estearil fumarato de sodio.	1,50	1,50	1,50	1,50
Talco	0,50	0,50	0,50	0,50
Agua purificada ⁷	---	---	---	---
Peso del relleno de la cápsula (mg)	120,00	180,00	120,00	240,00

Cuerpo de la cápsula vacío (peso teórico en mg)	48,00 ⁸	61,00 ⁹	48,00 ⁸	61,00 ⁹
Peso total de la cápsula (mg)	168,00	241,00	168,00	301,00

¹ La Formulación B usa una combinación de co-molienda de 50% p/p de sustancia farmacológica y 50% p/p de manitol

² Cantidad total de manitol en la formulación inclusive manitol de la combinación de co-molienda (intermediario farmacéutico - PI) y manitol añadido en combinación para granulación.

³ Incluye 10,000 mg (8,33% p/p) de la combinación de co-molienda y 41,560 mg (34,63 % p/p) tomados en la combinación para granulación

⁴ Incluye 15,000 mg (8,33% p/p) de la combinación de co-molienda y 62,340 mg (34,63 % p/p) tomados en la combinación para granulación

⁵ Incluye 25,000 mg (20,83% p/p) de la combinación de co-molienda y 22,160 mg (18,47 % p/p) tomados en la combinación para granulación

⁶ Incluye 50,000 mg (20,83% p/p) de la combinación de co-molienda y 44,320 mg (18,47 % p/p) tomados en la combinación para granulación

⁷ Eliminado durante el procesamiento

⁸ Con las concentraciones de dosis de la Formulación B de 10 mg (8,33% p/p) y 25 mg (20,83% p/p) se llenan cápsulas de gelatina duras tamaño 3

⁹ Con las concentraciones de dosis de la Formulación B de 15 mg (8,33% p/p) y 50 mg (20,83% p/p) se llenan cápsulas de gelatina duras tamaño 2

En la Formulación B, la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y manitol se muelen conjuntamente a fin de mejorar la robustez del proceso de molienda. Se halló que la molienda de la sustancia farmacológica pura es complicada debido al escaso flujo y la tendencia del material a adherirse. Los ejemplos de moledoras adecuadas para el proceso de co-molienda incluyen, entre otros, moledoras Hosokawa Alpine, por ejemplo: modelos sistema AS, AFG y JS; o moledoras de Fluid Energy Processing & Equipment Company, por ejemplo: modelos sistema Roto-Jet. La combinación co-molida se considera un intermediario farmacéutico

(PI) que ulteriormente se procesa para elaborar el producto farmacológico. La combinación co-molida empleada en la Formulación B contiene 50% p/p de sustancia farmacológica del Compuesto 1 y 50% p/p de manitol. Las pruebas de desarrollo a escala de laboratorio y la elaboración piloto de pequeña escala de combinación co-molida que contiene la sustancia farmacológica del Compuesto 1 hasta 70% p/p y manitol hasta 30% p/p (es decir 70:30 - sustancia farmacológica del Compuesto 1:manitol) llevó a un proceso inconveniente debido a las escasas propiedades del material de la combinación y su adherencia a la cámara de la moledora. La co-molienda de la sustancia farmacológica del Compuesto 1 con 15% p/p de manitol fracasó. Posteriormente se usó la proporción 50:50% p/p (o 1:1) de sustancia farmacológica del Compuesto 1 y manitol sobre la base de la lectura positiva de una prueba de elaboración con esta proporción.

Las Formulaciones A y B se producen mediante tecnología de granulación en húmedo. Se eligió la granulación en húmedo para superar los inconvenientes de las propiedades físicas de la sustancia farmacológica, a saber, baja densidad aparente, escaso flujo y humectabilidad. El almidón pregelatinizado y la hidroxipropil celulosa usados como material de relleno y aglutinantes respectivamente en la Formulación A fueron reemplazados por celulosa microcristalina e hipromelosa. Los experimentos mostraron que el uso de celulosa microcristalina como material de relleno, en vez de almidón pregelatinizado, llevó a un perfil de disolución más rápido y mejoró las propiedades del granulado. Experimentos ulteriores mostraron que el uso de hipromelosa como aglutinante, en vez de hidroxipropil celulosa, proporcionó mejoras en las propiedades del granulado y el proceso de granulación.

Tabla 8: Elaboración de la fórmula para el Compuesto 1 Formulación B: Cápsulas de gelatina duras de 10 mg, 15 mg, 25 mg y 50 mg

Ingrediente	Cantidad por lote (kg)			
	10 mg, 40.000	15 mg, 255.650	25 mg, 40.000	50 mg, 219.000

lote Formulación B	cápsulas	cápsulas	cápsulas	cápsulas
Relleno de las cápsulas				
Compuesto 1 PI ¹	0,800	7,670	2,000	21,900
Celulosa microcristalina	1,864	17,870	1,440	15,768
Manitol	1,662	15,937	0,886	9,706
Hidroxipropil celulosa de baja sustitución	0,240	2,301	0,240	2,628
Hipromelosa	0,138	1,319	0,138	1,507
Estearil fumarato de sodio.	0,072	0,690	0,072	0,788
Talco	0,024	0,230	0,024	0,263
Agua purificada	q,s	q,s	q,s	q,s
Peso de la mezcla de relleno de la cápsula	4,800	46,017	4,800	52,560
Cuerpo de la cápsula vacío Cuerpo de la cápsula ³ (peso teórico)	1,920	15,595	1,920	13,359
Peso total del lote	6,720	61,612	6,720	65,919

¹ Si el contenido de fármaco del PI es $\leq 99,5 \%$ o $\geq 100,5 \%$, el peso se ajustará y compensará con manitol

² Eliminado durante el procesamiento

³ Con las combinaciones con concentraciones de dosis 10 y 25 mg se rellenaron cápsulas de gelatina duras Tamaño 3 mientras que con las combinaciones con concentraciones de dosis 15 y 50 mg se rellenaron cápsulas de gelatina duras Tamaño 2

q.s = quantum satis (añadir lo que sea necesario)

La Tabla 8 proporciona los ingredientes para tamaños de lotes particulares. Se pueden emplear otros tamaños de lotes según los requerimientos clínicos y/o los equipos disponibles y/o los materiales de partida disponibles. El peso de los componentes individuales para otros tamaños de lotes corresponde proporcionalmente con la composición indicada.

Descripción del proceso de elaboración

El proceso descrito a continuación se puede ajustar razonablemente, mientras se mantengan los mismos pasos básicos de producción, para compensar las diferencias en los tamaños de lotes y/o en las características de los equipos, y/o sobre la base de la experiencia de lotes de producción anteriores.

5 Elaboración de PI

1. Combinar la sustancia farmacológica del Compuesto 1 y manitol.
2. Tamizar la combinación del paso 1.
3. Co-moler el material tamizado del paso 2.
4. Combinar el material co-molido del paso 3 para obtener el Compuesto 1 PI

10 Compuesto 1 Formulación B: Cápsulas de gelatina duras de 15 mg y 50 mg

1. Tamizar el Compuesto 1 PI, manitol, celulosa microcristalina, e hidroxipropil celulosa de baja sustitución.
2. Combinar los materiales tamizados en el paso 1.
3. Tamizar la mezcla del paso 2.
- 15 4. Combinar la mezcla del paso 3.
5. Disolver la hipromelosa en agua purificada con agitación para formar la solución aglutinante. Añadir solución aglutinante a la combinación del paso 4 y granular la masa usando una granuladora de alto cizallamiento (por ejemplo, Collette modelo GRAL). Añadir agua purificada adicional de ser necesario.
- 20 Cantidad objetivo de agua total: aproximadamente 25%.
6. Realizar cribado en húmedo sobre la base de la observación visual/evaluación de los gránulos húmedos del paso 5 (opcional).
7. Secar los gránulos húmedos del paso 6 en un secador de lecho fluido (por ejemplo, Aeromatic).
- 25 8. Cribar los gránulos secados en el paso 7.
9. Tamizar hidroxipropil celulosa de baja sustitución y talco y añadir a los gránulos tamizados en el paso 8.

10. Combinar la mezcla del paso 9.
11. Tamizar estearil fumarato de sodio y añadir al paso 10.
12. Combinar la mezcla del paso 11 para obtener la combinación final.
13. Encapsular la combinación final del paso 12 en cápsulas de gelatina duras.
- 5 **Ejemplo 8: Estabilidad comparativa del Compuesto 1 en cápsulas de gelatina duras con la Formulación A y B**
- Se halló que un primer conjunto de lotes del Compuesto 1 Formulación A: cápsulas de gelatina duras de 1 mg, 10 mg y 75 mg, almacenadas en una botella de HDPE (polietileno de alta densidad, por sus siglas en inglés) fue estable a 40°C/75% RH durante 1 mes para la concentración de dosis de 1 mg y hasta 6 meses para las concentraciones de dosis 10 y 75 mg. Estos resultados de estabilidad respaldan una vida útil de 24 meses de almacenaje a largo plazo "Almacenar a 2-8°C" en una botella de HDPE.
- Los resultados de cumplimiento de estabilidad de 3 meses del Compuesto 1 Formulación B: cápsulas de gelatina duras de 15 mg y 50 mg a 25°C/60% RH en una botella abierta y en condiciones aceleradas (40°C/75% RH) respaldan una vida útil de 12 meses de almacenaje a largo plazo "no almacenar a temperaturas superiores a 25°C" en botellas de HDPE, es decir, no se requiere refrigeración.
- Los resultados del estudio de estabilidad comparativa del Compuesto 1 en las Formulaciones A y B almacenado en botellas de polietileno de alta densidad (175 ml), en términos de porcentaje del total de productos de la degradación, se resumen en la Tabla 9 a continuación. El total de productos de la degradación se midió mediante HPLC.

Tabla 9: Estabilidad comparativa del Compuesto 1 en las Formulaciones A y B

Tipo de formulación		A				B			
Concentración de la cápsula		1 mg	10 mg	25 mg	75 mg	10 mg	15 mg	25 mg	50 mg
Carga del fármaco %p/p ¹		0,6	5,9	14,7	44,1	8,3	8,3	20,8	20,8
Condición	Intervalo de		Total de productos de la degradación [%]						

s de almacenamiento	tiempo								
	Inicial	0,3	0,3	<0,1	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
25°C/60% RH	1 mes	0,3	0,2	<0,1	0,2	<0,1	NT	<0,1	NT
	6 semanas	0,6	0,4	NT	0,3	NT	<0,1	NT	<0,1
	3 meses	0,4	0,3	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	6 meses	0,9	0,4	<0,1	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
	12 meses	1,2	0,4	<0,1	0,3	NT	NT	NT	NT
40°C/75% RH	1 mes	1,4	0,4	NT	0,3	NT	NT	NT	NT
	6 semanas	NT	NT	NT	NT	NT	<0,1	NT	<0,1
	3 meses	3,9	0,8	0,2	0,3	0,4	0,1	0,1	<0,1
	6 meses	10,6	1,6	0,5	0,4	0,8	0,6	0,4	0,2

NT = No ensayado

¹ Porcentaje másico del peso de sustancia farmacológica/relleno de la cápsula en ausencia del peso del cuerpo de la cápsula vacío

Los datos en la Tabla 10 demuestran que la Formulaci3n B (concentraci3n de dosis 10-50 mg) es m1s estable que la Formulaci3n A (concentraci3n de dosis 1-75 mg) y que la estabilidad del producto farmacol3gico aumenta con el aumento de la carga del f1rmaco.

Ejemplo 9: Comparaci3n de las disoluciones de las Formulaciones Experimentales A y B

- 10 Se desarroll3 una formulaci3n experimental (EF) basada en el f1rmaco en c1psulas para sustentar el modelo de correlaci3n *in-vitro in-vivo* (IVIVC). Para preparar la EF, se molio el Compuesto 1 conjuntamente con manitol, de forma tal que 1 g de PI contenia 700 mg de Compuesto 1, es decir, una combinaci3n de molienda conjunta de 70% p/p de sustancia farmacol3gica y 30% p/p de manitol.
- 15 Con la sustancia farmacol3gica co-molida del Compuesto 1 se rellenaron HGC (c1psulas de gelatina duras, por sus siglas en ingl3s) para proporcionar una EF con una concentraci3n de dosis de 25 mg) (35,73 mg/unidad de composici3n).
- Se determin3 la cantidad de sustancia farmacol3gica disuelta en un aparato para disoluci3n (m3todo de canasta descrito en el Capitulo <711> de la Farmacopea

de los EE.UU. "Disolución"), edición 39-NF 34, mediante detección UV y se crearon perfiles de disolución para la Formulación Experimental (EF) y las Formulaciones 1 (FA) y 2 (FB) en el siguiente medio de ensayo: HCl 0,01N; HCl 0,1N; tampón acetato pH 4,5; fluido intestinal simulado preprandial (FaSSIF; Klein S, 2010); y fluido intestinal simulado postprandial (FeSSIF; Klein S, 2010). En la Tabla 10 a continuación se brinda una síntesis del método y los resultados se muestran en las Figuras 3, 4 y 5, para la EF, FA y FB respectivamente. En la Figura 6 se muestran los perfiles de disolución las cápsulas de la Formulación B con concentraciones de dosis de 15, 25 y 50 mg en tampón de acetato con pH 4,5. Estos resultados demuestran el perfil de disolución mejorado, en términos de velocidad y extensión de la disolución, de FA y FB en comparación con EF, particularmente con el pH biológicamente pertinente de 4,5 (ver Ejemplo 11). Se entiende que el perfil de disolución un poco más lento de 25 mg en la Figura 6 en comparación con 15 mg y 50 mg en los intervalos iniciales se debe a la demora en la disolución de la gelatina y la apertura de la cápsula.

Tabla 10: Determinación de la disolución mediante UV

Principio	Medición de la cantidad de sustancia farmacológica disuelta en un aparato de disolución 1 (canasta) de acuerdo con USP <711> "Disolución". Determinación mediante detección UV
Reactivos	
Metanol	Grado del gradiente, por ejemplo, Merck Nro. 1.06007
Agua	Desmineralizada (purificada), por ejemplo, de Millipore Q
Acetato de sodio trihidratado	grado ACS, por ejemplo, Merck 1.06235
Ácido acético 100%	grado ACS, por ejemplo, Merck 1.00063
Condiciones de disolución	Método de canasta de acuerdo con USP <711>, "Disolución"
Velocidad de rotación	100 ± 2 rpm
Solución de ácido acético 2N	Ejemplo de preparación: Diluir 58 ml de ácido acético (100%) hasta 500 ml con agua desionizada. Mezclar bien.
Medio de ensayo ^{1,2}	Tampón acetato pH 4,5. Ejemplo de preparación: pesar con precisión 30,0 g de acetato de sodio trihidratado, añadir 140

	ml de solución de ácido acético 2N y completar hasta 10 L con agua desionizada. Agitar hasta disolver, medir el pH, ajustar el pH a 4,5 si fuera necesario con solución de ácido acético 2N.
Volumen del medio de ensayo	500 ml hasta una concentración de dosis del Compuesto 1 de 15mg 900 ml para una concentración de dosis del Compuesto 1 superior a 15mg
Temperatura	37 ± 0,5°C
Evaluación	Determinar la absorbancia de las soluciones de ensayo usando un espectrofotómetro adecuado, por ejemplo, Evolution 201 o 220UV-Visible Spectrophotometer (ThermoFisher Scientific)
Condiciones de parámetros UV	
Celda (Cuarzo)	1,0 cm
Blanco/Referencia	Medio de ensayo
Longitud(es) de onda	UV 283 nm
Cálculo, usando el A1%	$D_{un_i} = \frac{AT_i \times V_T \times 10 \times 100}{A1\% \times m_D \times d \times SF}$ $A1\% = \frac{AR \times V_R \times 10 \times 100}{m_R \times C_R \times d}$ Valor estándar para el Compuesto 1 = 248,9 (245,2 - 252,6)
Donde	
N	Número de puntos de muestreo
D _{un}	Disolución del Compuesto 1, en porcentaje del contenido declarado sin corregir respecto del volumen retirado.
D _{un_i}	Cada D _{un} individual en los respectivos intervalos de muestreo, indexado por i
I	Factor de indexación de los intervalos de muestreo Comienza con 1 para el primer intervalo de muestreo y finaliza con n para el último punto de muestreo considerado.
A1%	Absorbancia específica de una solución 1% (m/v) a 283 nm normalizada a una celda con paso de 1,0 cm
AT _i	Absorbancia del Compuesto 1 a la absorbancia máxima a aproximadamente 283 nm en la solución de ensayo en el intervalo de muestreo i.
m _R	Masa de la sustancia de referencia en mg
V _T	Volumen de la solución de ensayo en ml
C _R	Contenido declarado de la sustancia de referencia en porcentaje

AR	Absorbancia del Compuesto 1 a la absorbancia máxima a aproximadamente 283 nm en la solución de referencia.
V _R	Volumen de la solución de referencia en ml
m _D	Contenido declarado de la sustancia farmacológica en mg por formulación
SF	Sal/factor base (1,000)
D	Espesor de la celda en cm
10	Factor de conversión mg/ml a porcentaje
100	Factor de conversión a porcentaje

¹ Se preparó 1 litro de medio FaSSIF mediante (Paso 1, preparación de tampón maleato) disolución de: 1,39 g NaOH (pellets); 2,23 g de ácido maleico; 4,01 g de NaCl; en 0,9 l de agua purificada y ajustando el pH a 6,5 ya sea con NaOH 1 N o HCl 1 N y completando el volumen (1 l) con agua purificada. (Paso 2) añadir 1,79 g de polvo FaSSIF-V2 (biorelevant.com, Londres, Reino Unido) a aproximadamente 500 ml de tampón maleato a temperatura ambiente, agitar hasta que se haya disuelto el polvo, completar el volumen (1 l) con el tampón y dejar asentar el medio durante 1 hora.

² Se preparó 1 l de medio FeSSIF (Paso 1, preparación de tampón maleato) disolviendo 3,27 g de NaOH (pellets); 6,39 g de ácido maleico y 7,33 g de NaCl en 0,9 l de agua purificada y ajustando el pH a 5,8 ya sea con NaOH 1 N o HCl 1 N y completando el volumen (1 l) con agua purificada. (Paso 2) añadir 9,76 g de polvo FeSSIF-V2 (biorelevant.com, Londres, Reino Unido) a aproximadamente 500 ml de tampón a temperatura ambiente, agitar hasta que se haya disuelto el polvo, completar el volumen (1 l) con el tampón y dejar asentar el medio durante 1 hora.

Ejemplo 10: Perfiles de disolución de formulaciones producidas con combinaciones de diferentes medianas de diámetros de poros y volumen de poro acumulado

Se prepararon seis lotes separados de Formulación B, concentración de dosis 25 mg de Compuesto 1 (lotes 1 a 6 en la Tabla 11 a continuación) como se describió

anteriormente en el Ejemplo 7 usando un granulador a escala de laboratorio (por ejemplo, Collette Gral 10L). El porcentaje de agua empleado durante la granulaci3n h3meda, la velocidad de impuls33n y la duraci3n de la granulaci3n h3meda, se modificaron entre lotes como se indica en la Tabla 11. Adem3s, se produjeron un lote cada uno de 15 y 50 mg, lotes 7 y 8 respectivamente, usando un granulador a escala piloto (por ejemplo, Collette Gral 75L). Los par3metros correspondientes tambi3n se enumeran en la Tabla 11.

Tabla 11: Par3metros de granulaci3n h3meda lote Formulaci3n B

		Par3metros granulaci3n h3meda			
Concentraci3n de dosis	Nro. de lote	Cantidad total de agua empleada (%p/p de materiales tomados para granulaci3n)	Duraci3n de la granulaci3n - adici3n de aglutinante + amasado (minutos)	Velocidad de impuls33n (rpm)	Velocidad de las cuchillas (rpm)
25	1	34	10	500	2000
25	2	28	14	500	2000
25	3	28	14	300	1000
25	4	28	14	300	1000
25	5	22	18	200	0
25	6	22	6	200	2000
15	7	24	24	203	1500
50	8	24	26	203	1500

Luego se midi3 la velocidad de disoluci3n de cada uno de los lotes de la Formulaci3n B usando el m3todo de canasta en tamp3n de acetato pH 4,5 seg3n se describe en el Ejemplo 9. La porosidad de la combinaci3n de los lotes de la Formulaci3n B, en t3rminos de di3metro medio de poros, volumen de poro acumulado o volumen de poro acumulado [sic], tambi3n se midi3 usando la metodolog3a indicada en la Farmacopea de los EE.UU. (USP 39-NF 34) Cap3tulo

<267> "Porosimetría por intrusión de mercurio". Los resultados de estas mediciones se indican en la Tabla 12 a continuación. Los perfiles de disolución relativos entre los seis diferentes lotes de Formulación B con 25 mg se muestran en la Figura 7.

- 5 Tabla 12: Datos de porosimetría de la combinación con que se rellenaron cápsulas con diferentes concentraciones de la Formulación B y los respectivos resultados de disolución

Rango de presión ($X \pm 10\%$ - $Y \pm 10\%$) en MPa			397 – 0,01	49 – 0,2	49 – 0,2	49 – 0,01
Rango correspondiente de diámetro de poro (μm)*			0.004 - 130	0.03 - 9	0,03 – 9	0.03 - 130
Concentración de dosis (mg)	Nro. de lote	% acumulado de liberación a los 15 minutos	Voluen de poro acumulado [mm^3/g]	Mediana de diámetros de poros [μm]	Voluen de poro acumulado [mm^3/g]	Voluen de poro acumulado [mm^3/g]
25	1	34	505	0.9	196	484
25	2	36	571	0.6	115	547
25	3	58	802	1.5	231	778
25	4	59	776	1.5	202	758
25	5	90	913	2.2	283	888
25	6	95	950	1.9	284	932
15	7	88	724	2.6	159	710
50	8	79	779	1.6	205	764

*El diámetro de poro se calcula usando la ecuación de Washburn con tensión superficial de 0,48 N/m y ángulo de contacto de 140° dentro del rango de

- 10 temperaturas de 20 a 25 °C.

Los datos demuestran que el uso de 34% de agua durante la granulación húmeda y una velocidad elevada de impulsión de 500 rpm produce granulación en exceso, y por lo tanto, menor porosidad en la combinación. Esto se ve reflejado en el perfil de disolución relativamente pobre del Lote 1 de la Formulación B con

concentración de dosis de 25 mg. De modo similar, el uso de 28% de agua durante la granulación húmeda, una velocidad elevada de impulsión de 500 rpm conjuntamente con un tiempo de granulación de 14 minutos, produce granulación en exceso y menor porosidad en la combinación. Esto se ve reflejado en el perfil de disolución relativamente pobre del Lote 2. Por el contrario, el uso de 28% de agua, una velocidad de impulsión de 300 rpm, y un tiempo de granulación de 14 minutos evitó la granulación excesiva, mejoró el grado de porosidad de la combinación, y dio por resultado un perfil de disolución mucho más mejorado para los Lotes 3 y 4. Asimismo, el uso de 22% de agua, una velocidad de impulsión de 200 rpm y un tiempo de granulación de 18 o 6 minutos, llevó a una mejora adicional en la porosidad de la combinación y el perfil de disolución de los Lotes 5 y 6.

Estos datos demuestran que el grado de porosidad de la combinación es un factor crucial para determinar la velocidad de disolución de la formulación del Compuesto 1.

Ejemplo 11: Biodisponibilidad relativa de la Formulación Experimental y las Formulaciones A y B

Se ensayó la exposición a la sustancia farmacológica *in vivo* en seres humanos en un estudio de PK , sin enmascaramiento, aleatorizado, con una sola administración, cruzado, en sujetos varones adultos sanos para evaluar la biodisponibilidad relativa de las tres diferentes formulaciones del Compuesto 1.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio sin enmascaramiento, aleatorizado, en 3 períodos, con una sola administración, cruzado, para evaluar la biodisponibilidad relativa de 3 formulaciones diferentes del Compuesto 1 en sujetos varones adultos mayores. Se aleatorizó un total de 16 sujetos en una proporción 1:1 en 2 secuencias de tratamiento: Cohorte 1 (8 sujetos) Cohorte 2 (8 sujetos). La selección se produjo

desde el Día -28 hasta el Día -2. El Momento basal 1 se produjo en el Día -1, el Momento basal 2 fue en el Día 21, y el Momento basal 3 fue en el Día 42. Los grupos de tratamiento se sintetizan en la Tabla 13 a continuación.

En el Período de Tratamiento 1, en el Día 1;

- 5 - los sujetos en la Cohorte 1 recibieron el Compuesto 1 FB 50 mg
- los sujetos en la Cohorte 2 recibieron el Compuesto 1 FA 50 mg,
- seguido por un período de lavado de 3 semanas (Días 2 a 21) y Momento basal 2 en el Día 21.

En el Período de Tratamiento 2, se invirtió el orden del tratamiento, es decir, en el

10 Día 22

- los sujetos en la Cohorte 1 recibieron el Compuesto 1 FA 50 mg
- los sujetos en la Cohorte 2 recibieron el Compuesto 1 FB 50 mg
- seguido por un período de lavado de 3 semanas (Días 23 a 42) y Momento basal 3 en el Día 42.

- 15 Al final del Período de Tratamiento 2, se realizó un análisis intermedio para recolectar datos de los Períodos de Tratamiento 1 y 2 mientras continuaba el Período de Tratamiento 3.

En el Período de Tratamiento 3, la Cohorte 1 y la Cohorte 2 se asignaron a 2 sub-cohortes paralelas. En el Día 43,

- 20 - los sujetos en la Cohorte 1 fueron asignados para recibir ya sea el Compuesto 1 FB 10 mg (4 sujetos) o el Compuesto 1 EF 50 mg (4 sujetos)
- los sujetos en la Cohorte 2 fueron asignados para recibir ya sea el Compuesto 1 FB 10 mg (4 sujetos) o el Compuesto 1 EF 50 mg (4 sujetos),
- seguido de un período de evaluación de 3 semanas (Días 44 a 63).

25 Tabla 13: Grupos de tratamiento del estudio de biodisponibilidad relativa

Grupo de tratamiento	Nivel de la dosis
Formulación A (FA)	50 mg (25 mg HGC × 2)
Formulación B (FB)	50 mg (25 mg HGC × 2)

Grupo de tratamiento	Nivel de la dosis
Formulación Experimental (EF)	50 mg (25 mg HGC × 2)
Formulación B (FB)	10 mg (10 mg HGC × 2)

El diseño del estudio de biodisponibilidad relativa se muestra en la Figura 8.

Evaluaciones PK

Mediciones de la concentración del fármaco

- 5 Todas las muestras de sangre (3 ml) se tomaron ya sea directamente por venopunción o mediante un catéter permanente insertado en una vena del antebrazo. A intervalos específicos, se tomaron muestras de sangre en tubos con un anticoagulante específico K₃EDTA. Inmediatamente después de la extracción de cada tubo de sangre, este se invirtió suavemente varias veces para asegurar la
- 10 mezcla de su contenido. Los tubos se almacenaron en posición vertical en una gradila para tubos de ensayo rodeada de hielo hasta la centrifugación. Dentro de los 30 minutos desde la recolección, las muestras fueron centrifugadas entre 3°C y 5°C durante 10 minutos a aproximadamente 2.000g (o las muestras se centrifugaron a temperatura ambiente si los tubos fueron colocados sobre hielo
- 15 inmediatamente después del procesamiento). Inmediatamente después de la centrifugación, se transfirió todo el sobrenadante a tubos de polipropileno de 1,8 ml etiquetados exclusivamente. Los tubos fueron inmediatamente congelados sobre dióxido de carbono sólido (hielo seco) y luego se mantuvieron congelados a $\leq -65^{\circ}\text{C}$ a la espera del análisis.
- 20 Las muestras de plasma congeladas se descongelaron a temperatura ambiente y se sometieron a ultrasonido antes de separarlas en alícuotas. Un volumen de 25 μL de muestras de plasma (estándar, QC, blanco, muestra de estudio) fue transferido a una placa de 96 pocillos cuadrados, fondo en V de 1,00 ml. Se añadió a cada pocillo un volumen de 225 μL de acetonitrilo que contenía TFA
- 25 0,025 % y que contenía [¹³C₂D₃] Compuesto 1 a 6,00 ng/mL o 225 μL de

acetonitrilo que contenía TFA 0,025 % para las muestras blanco. La placa de pocillos se mezcló en el agitador durante aproximadamente 5 min a 1000-1500 rpm y luego se centrifugó a 5650 g durante 10 minutos a aproximadamente 10°C. La placa se colocó finalmente en el cargador automático de muestras enfriado y se analizaron 3 µl de sobrenadante mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) en modo MRM positivo usando ESI (ionización por electrospray, por sus siglas en inglés) como técnica de ionización. Se cuantificó el Compuesto 1 en un rango de 1,0 ng/ml (LLOQ) a 1000 ng/ml /ULOQ) usando 0,025 ml de plasma humano.

10 Resultados PK

Los perfiles PK en plasma de las formulaciones ensayadas en el estudio de biodisponibilidad relativa se muestran en la Figura 9 y en la Tabla 14. Las Formulaciones A y B fueron comparables después de una sola administración oral de 50 mg del Compuesto 1 con respecto a la biodisponibilidad según se muestra mediante valores similares de AUCinf y C_{máx}. La EF mostró T_{máx} retardada (5,0 horas frente a 4,0 horas) mientras que C_{máx} y AUCinf promedio del Compuesto 1 para la formulación EF fueron significativamente inferiores en comparación con los valores correspondientes a las Formulaciones A y B, lo que ilustra la relativamente escasa biodisponibilidad de la EF. Las C_{máx} y AUCinf menores para EF están en línea con el perfil de disolución *in vitro* más lento de la EF a pH 4,5 observado en comparación con las Formulaciones A y B (Ver Ejemplo 9). Estos resultados demuestran la biodisponibilidad significativamente mejorada de las Formulaciones A y B y la importancia biológica de la condición de disolución con tampón de acetato con pH 4,5.

25 Tabla 14: Parámetros PK corregidos pre-dosificación

Tratamiento	Estadística	AUCinf** (ng*h/mL)	AUClast (ng*h/mL)	C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (h)	T1/2*** (h)
FB 50 mg	n*	15	15	15	15	15
[N = 15]	Media (SD)	5750 (1710)	5550 (1660)	121 (33,2)	4,00	89,2 (20,1)

	Media geo (CV%)	5550 (27,7)	5340 (28,0)	118 (25,8)	[2,00; 6,00]	87,0 (23,7)
FA 50 mg [N = 16]	n*	15	15	16	16	15
	Media (SD)	5500 (1280)	5290 (1260)	128 (34,9)	4,00	87,1 (25,1)
	Media geo (CV%)	5370 (23,2)	5160 (23,7)	124 (26,2)	[1,50; 4,00]	84,2 (27,0)
FB 10 mg [N = 7]	n*	6	7	7	7	6
	Media (SD)	930 (263)	763 (320)	22,4 (7,39)	4,00	52,1 (20,4)
	Media geo (CV%)	888 (37,6)	124 (26,2)	21,5 (31,0)	[3,00; 10,0]	48,9 (39,7)
EF 50 mg [N = 7]	n*	6	7	7	7	6
	Media (SD)	3960 (2060)	3610 (2000)	74,3 (44,1)	5,00	68,2 (16,1)
	Media geo (CV%)	3540 (54,7)	3210 (55,0)	65,1 (58,8)	[4,00; 12,0]	66,8 (22,8)

FA = Formulación A

FB = Formulación B

EF = Formulación Experimental

Ejemplo 12: Primer estudio llevado a cabo en seres humanos que demuestra la falta de efecto del alimento

Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, con administraciones orales simples y múltiples ascendentes para evaluar principalmente la seguridad y la tolerabilidad como así también la farmacocinética y la farmacodinámica del Compuesto 1 en sujetos adultos y mayores sanos. Se estudió el efecto de la comida en 10 sujetos después de la administración de 75 mg de la Formulación A junto con una comida con alto contenido de grasa y en condiciones preprandiales. La velocidad de absorción del Compuesto 1 no se vio afectada cuando se tomó junto con una comida con alto contenido de grasa en comparación con la ingesta del Compuesto 1 en estado preprandial, ya que la mediana de la T_{máx} fue 4,04 y 3,50 h, respectivamente. La ingesta de alimento aumentó levemente la C_{máx} y el AUC_{0-72h}, dado que la media geométrica de la relación posprandial/preprandial fue 1,11 y 1,10 respectivamente.

Ejemplo 13: Estudio en seres humanos de la farmacocinética del Compuesto 1 cuando se administra solo y en combinación con el potente inhibidor de CYP3A4 itraconazol o el potente inductor de CYP3A4 rifampicina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco (DDI) en voluntarios sanos, se evaluó el efecto de un potente inhibidor de CYP3A4 (itraconazol) y un potente inductor de CYP3A4 (rifampicina) sobre la PK del Compuesto 1. El diseño del estudio DDI se esboza en la Figura 10. Intraconazol, con una dosis de 200 mg q.d., aumentó el promedio del AUC del Compuesto 1 2-3 veces y la $C_{m\acute{a}x}$ media del Compuesto 1 en 25%, cuando se administra junto con el Compuesto 1 en comparación con la administración del Compuesto 1 solamente (Tabla 15). Rifampicina, con una dosis de 600 mg q.d., disminuyó el promedio del AUC del Compuesto 1 5-6 veces y la $C_{m\acute{a}x}$ media del Compuesto 1 2,5 veces, cuando se administra junto con el Compuesto 1 en comparación con la administración del Compuesto 1 solamente (Tabla 16). En conclusión, el efecto de un potente inductor de CYP3A4 y un potente inhibidor de CYP3A4 expuestos al Compuesto 1 en un estudio de Fase 1 ha mostrado que CYP3A4 es de principal importancia para la eliminación del Compuesto 1 y que es necesario tener en cuenta los efectos del tratamiento conjunto con un potente inhibidor o inductor de CYP3A4 cuando se administra una formulación del Compuesto 1.

Tabla 15: Resultados farmacocinéticos - Análisis estadístico del efecto de itraconazol sobre los parámetros PK del Compuesto 1: Compuesto 1 30 mg SD + itraconazol 200 mg QD vs Compuesto 1 30 mg SD

Parámetro [Unidad]	Tratamiento	n*	Media geométrica ajustada	Relación de la media geométrica (Ensayo/Referencia)	CI 90% para la relación
AUCinf (ng*hr/mL)	Cmpto 1 30 mg SD	17	3560	3,05	[2,91 , 3,20]
	Cmpto 1 30 mg SD + Itraconazol 200 mg QD	17	10900		
AUClast (ng*hr/mL)	Cmpto 1 30 mg SD	17	3150	2,20	[2,11 , 2,30]
	Cmpto 1 30 mg SD + Itraconazol 200 mg QD	17	6930		
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	Cmpto 1 30 mg SD	17	74,1	1,23	[1,18 , 1,29]
	Cmpto 1 30 mg SD + Itraconazol 200 mg QD	17	91,3		

n* = cantidad de sujetos sin valores omitidos

Un modelo ANOVA con efectos fijos por tratamiento y sujeto se ajustó a cada parámetro PK transformado por logaritmo. Los resultados se transformaron nuevamente para obtener la "Media geométrica ajustada", la "relación media geométrica" y "CI 90%".

- 5 Tabla 16: Resultados farmacocinéticos - Análisis estadístico del efecto de rifampicina sobre los parámetros PK del Compuesto 1: Compuesto 1 100 mg SD + rifampicina 600 mg QD vs Compuesto 1 100 mg SD

Parámetro [Unidad]	Tratamiento	n*	Media geométrica ajustada	Relación de la media geométrica (Ensayo/Referencia)	CI 90% para la relación
AUCinf (ng*hr/mL)	Cmpto 1 100 mg SD	13	10200	0,172	[0,152, 0,194]
	Cmpto 1 100 mg SD + Rifampicina 600 mg QD	13	1750		
AUClast (ng*hr/mL)	Cmpto 1 100 mg SD	13	8560	0,196	[0,176, 0,219]
	Cmpto 1 100 mg SD + Rifampicina 600 mg QD	13	1680		
Cmax (ng/mL)	Cmpto 1 100 mg SD	13	222	0,414	[0,365, 0,470]
	Cmpto 1 100 mg SD + Rifampicina 600 mg QD	13	92,2		

n* = cantidad de sujetos sin valores omitidos

- 10 Un modelo ANOVA con efectos fijos por tratamiento y sujeto se ajustó a cada parámetro PK transformado por logaritmo. Los resultados se transformaron nuevamente para obtener la "Media geométrica ajustada", la "relación media geométrica" y "CI 90%".

Referencias

- 15 International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A9R2); versión del Paso 4 del 06 de febrero de 2003 (la "ICH Q1A Guidance").

Amidon GL *et al.* (1995) A theoretical basis for a biopharmaceutic drug

classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*; 12(3):413-420.

Heimbach T *et al.* (2013) Case Studies for Practical Food Effect Assessments across BCS/BDDCS Class Compounds using In Silico, In Vitro, and Preclinical In Vivo Data. *AAPS J.*; 15(1):143-158.

Klein S (2010) The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the *In Vivo* Performance of a Drug. *AAPS J.*; 12(3):397-406.

Kramp VP, Herrling P, (2011) List of drugs in development for neurodegenerative diseases: Actualización junio 2010. *Neurodegener. Dis.*; 8(1-2):44-94.

10 Sheskey PJ *et al.* (2017) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8va Edición Revisada.

Sinko PJ, Martin AN (2011) Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences: Physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical sciences (6ta Ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

15 Sperling RA *et al.* (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.*; 7(3):1-13.

Stahl H, Wermuth C (2011) Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2^{da} Edición Revisada

20 Todas las referencias, por ejemplo, una publicación científica o una publicación de solicitud de patente, citadas en la presente se incorporan a modo de referencia en su totalidad y a todo efecto con el mismo alcance que si se indicara específica e individualmente que cada referencia se incorporara a modo de referencia en su totalidad a todo efecto.