

FORMULACIONES DE RADIPRODIL**REFERENCIA CRUZADA**

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de EE. UU. n.º 63/230,331 presentada el 6 de agosto de 2021, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

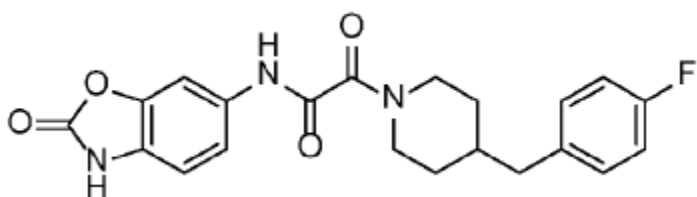
ANTECEDENTES

[0002] Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son canales catiónicos seleccionados por ligando incrustados en las membranas celulares de las neuronas. La sobreactivación de los receptores NMDA por el glutamato, su ligando natural, puede provocar una sobrecarga de calcio en las células. Esto desencadena una cascada de eventos intracelulares que alteran la función celular y, en última instancia, pueden provocar la muerte de las neuronas. Los moduladores de los receptores NMDA se pueden utilizar para tratar muchos trastornos que se acompañan de una liberación excesiva de glutamato, el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central. Por ejemplo, se espera que los antagonistas selectivos del subtipo NR2B de los receptores NMDA posean pocos o ningún efecto secundario adverso que normalmente son causados por los antagonistas no selectivos de los receptores NMDA, concretamente efectos psicotomiméticos tales como mareos, dolor de cabeza, alucinaciones, disforia y alteraciones de la función cognitiva y motora. Existe la necesidad de moduladores del receptor NMDA que sean útiles para el tratamiento de trastornos.

COMPENDIO

[0003] La presente descripción proporciona, en una modalidad, composiciones que comprenden radiprodil y métodos de uso de las mismas.

[0004] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



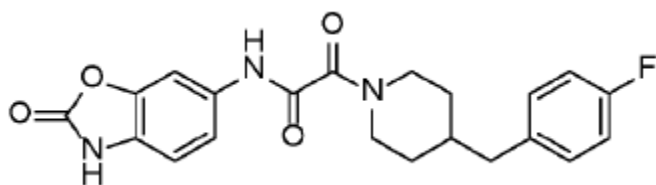
Fórmula I

que comprende: aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 15 % en peso del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición; al menos un relleno; un desintegrante; un aglutinante; y un tensioactivo.

[0005] En algunas modalidades, las composiciones descritas en el presente documento comprenden la Forma A del compuesto de Fórmula I. La Forma A puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

5 **[0006]** En algunas modalidades, las composiciones descritas en el presente documento comprenden la Forma C del compuesto de Fórmula I. La Forma C puede caracterizarse por un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

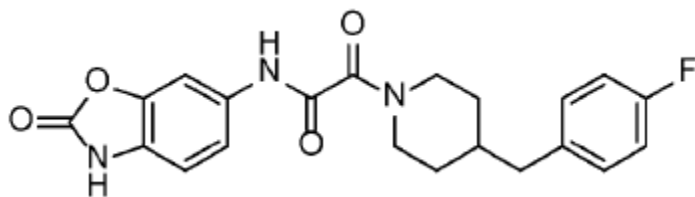
10 **[0007]** En una modalidad, en el presente documento se proporciona una composición sólida farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición.

[0008] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición sólida farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:

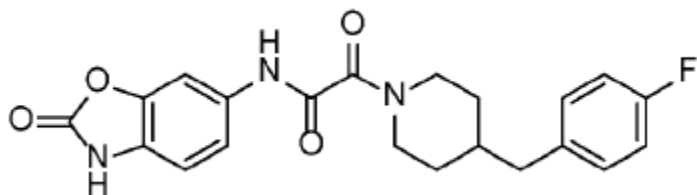


25 Fórmula I

que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes

valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición.

[0009] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:

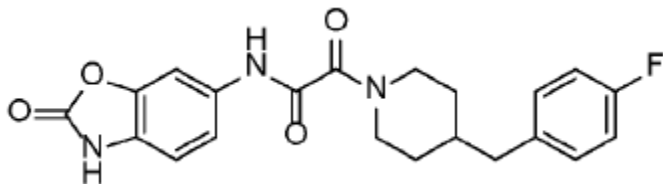


Fórmula I

que comprende: aproximadamente 0,5 % a 15 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; no más de aproximadamente 0,1% a 0,5% de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

[00010] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende una composición farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento y un medio acuoso.

[00011] En una modalidad, en el presente documento se describe una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,1 mg/kg a 2 mg/kg de un compuesto de Fórmula I:

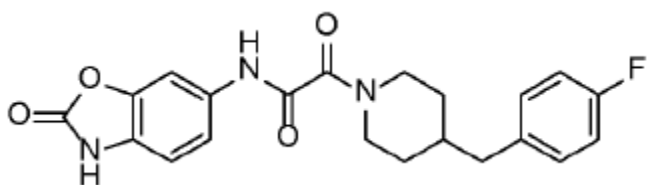


Fórmula I

que comprende: (i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción

de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso.

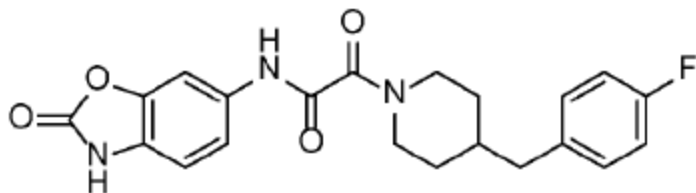
[00012] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,2 mg/kg a 2 mg/kg de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

(i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso. En algunas modalidades, el medio acuoso comprende una suspensión a base de almidón (por ejemplo, SYRSPEND® SF).

[00013] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una composición sólida farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:

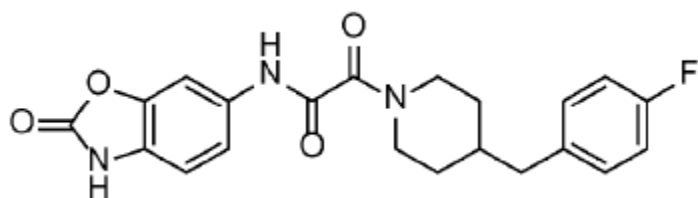


Fórmula I

que comprende: aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de

Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ ; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición.

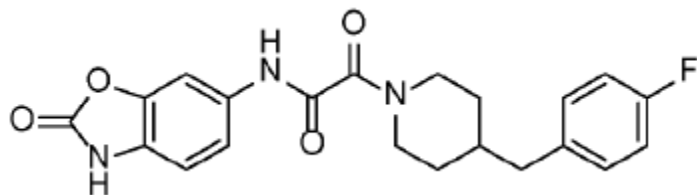
[00014] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición sólida farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ ; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición.

[00015] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



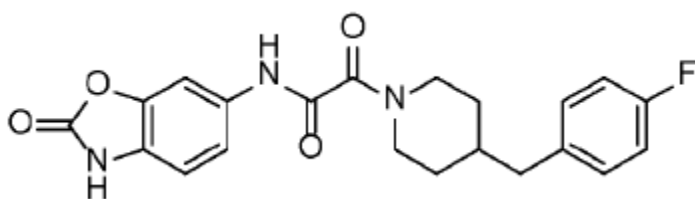
Fórmula I

que comprende: aproximadamente 0,5 % a 15 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos característicos entre y que

incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; no más de aproximadamente 0,1% a 0,5% de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 **[00016]** En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende una composición farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento y un medio acuoso.

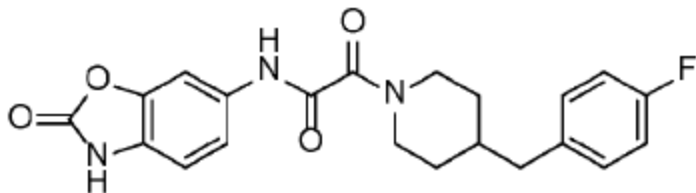
- [00017]** En una modalidad, en el presente documento se describe una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,1 mg/kg a 2 mg/kg
10 de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

- que comprende: (i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende:
aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado
15 en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona
20 basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso.

- [00018]** En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,2 mg/kg a 2 mg/kg
25 de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

- (i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 1 % en

peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso. En algunas modalidades, el medio acuoso comprende una suspensión a base de almidón (por ejemplo, SYRSPEND® SF).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

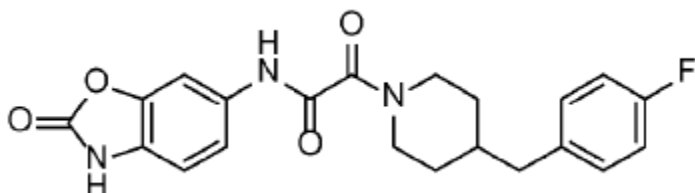
- [00019] La **Figura 1** muestra un proceso de fabricación ejemplar de 1 % en peso y 10 % en peso de gránulos de radiprodil.
- 15 [00020] La **Figura 2** muestra perfiles de disolución para muestras ejemplares de radiprodil que no se reconstituyeron antes de la prueba de disolución.
- [00021] La **Figura 3** muestra perfiles de disolución para muestras ejemplares de radiprodil que se reconstituyeron antes de la prueba de disolución.
- [00022] La **Figura 4** muestra perfiles de disolución para muestras ejemplares de radiprodil que se sometieron a una reconstitución extemporánea antes de la prueba de disolución.
- 20

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- [00023] Las características y otros detalles de la descripción se describirán ahora más particularmente. Aquí se recopilan ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la descripción y tal como las entiende una persona experta en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona con conocimientos habituales en la técnica.
- 25

Compuestos

- [00024] En una modalidad, en el presente documento se proporciona un compuesto de fórmula:
- 30



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Composiciones farmacéuticas

[00025] En otra modalidad, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz del compuesto. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

[00026] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se pueden administrar mediante una variedad de vías que incluyen, entre otras, administración oral (enteral), administración parenteral (mediante inyección), administración rectal, administración transdérmica, administración intradérmica, administración intratecal, administración subcutánea (SC), administración intravenosa (IV), administración intramuscular (IM) y administración intranasal.

[00027] Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel o polvos a granel. En algunas modalidades, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. El término “formas farmacéuticas unitarias” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringas precargadas y medidas previamente de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto suele ser un componente menor y el resto son varios vehículos o excipientes y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

[00028] Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dosificación, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente como almidón o lactosa, un agente desintegrante como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja.

[00029] Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros excipientes inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en tales composiciones es típicamente un componente

menor y el resto es el excipiente inyectable y similares.

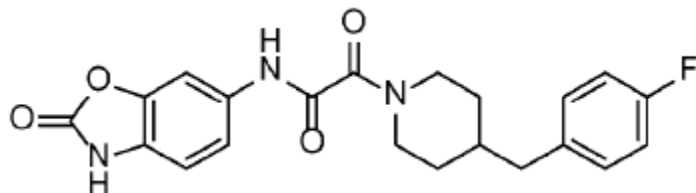
[00030] Las composiciones transdérmicas normalmente se formulan como una pomada o crema tópica que contiene el uno o más ingredientes activos. Cuando se formula en forma de pomada, los ingredientes activos se combinan típicamente con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite en agua. Dichas formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica o la estabilidad de los ingredientes activos o la Formulación. Todas estas formulaciones e ingredientes transdérmicos conocidos están incluidos dentro del alcance de la descripción proporcionada en este documento.

[00031] Los compuestos proporcionados en el presente documento también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. En consecuencia, la administración transdérmica se puede realizar usando un parche del tipo reservorio o de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

[00032] Los componentes descritos anteriormente para composiciones administrables por vía oral, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora al presente documento como referencia.

[00033] Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en el presente documento pueden comprender una o más impurezas, tales como las descritas en el presente documento. Las impurezas ejemplares incluyen compuestos enumerados en la Tabla 7 como se proporciona en el presente documento.

[00034] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 15 % en peso del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición; al menos un relleno; un desintegrante; un aglutinante; y un tensioactivo.

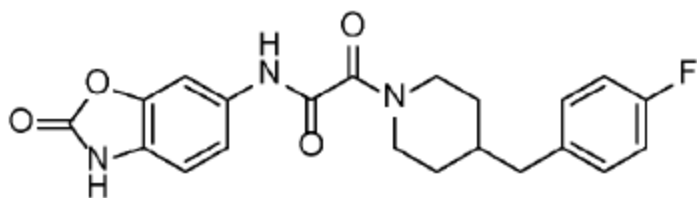
[00035] En algunas modalidades, la composición comprende aproximadamente 1 % en peso del compuesto basado en el peso total de la composición farmacéuticamente aceptable. En algunas

modalidades, la composición comprende aproximadamente 10 % en peso del compuesto basado en el peso total de la composición farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición comprende una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I. En algunas modalidades, la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente del 10 % en peso a aproximadamente el 80 % en peso de al menos un relleno basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el al menos un relleno se selecciona del grupo que consiste en azúcar glas, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa, talco y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la composición comprende dos rellenos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente del 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del desintegrante basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente del 1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del aglutinante basado en el peso total de la composición farmacéutica.

[00036] En algunas modalidades, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en povidona, almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (p. ej., acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli (vinilpirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum®) y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende aproximadamente del 0,01 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso del tensioactivo basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en estearatos de polioxietileno, éteres de polioxietileno alquílicos, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, poloxámeros, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, fosfolípidos, laurilsulfato de sodio, polisorbato (ésteres de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán) y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, la composición es un gránulo para una solución oral.

[00037] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una composición sólida

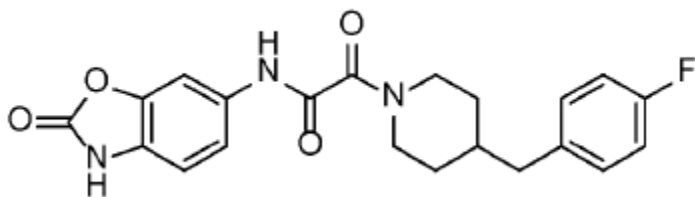
farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de
 5 Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un
 patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes
 valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 50 % al 80 %
 en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una
 combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en
 10 peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona
 basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el
 peso total de la composición.

[00038] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición sólida
 farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



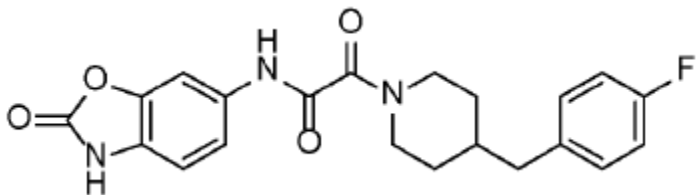
Fórmula I

que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de
 Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un
 patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes
 20 valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 70 % al 89 %
 en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una
 combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en
 peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona
 basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el
 25 peso total de la composición.

[00039] En algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente
 0,1 % a 0,5 % (por ejemplo, no más de 0,05 %) de una impureza con respecto a la cantidad del
 compuesto medida por HPLC. En algunas modalidades, la composición comprende no más de

aproximadamente 0,1% a 0,5% de 6-amino-2-benzoxazolona con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC.

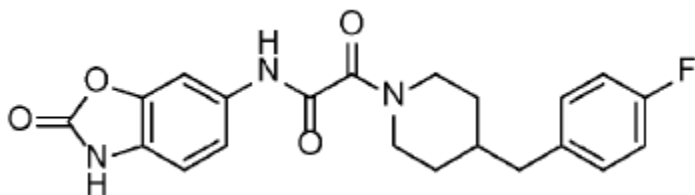
[00040] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 0,5 % a 15 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; no más de aproximadamente 0,1% a 0,5% de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

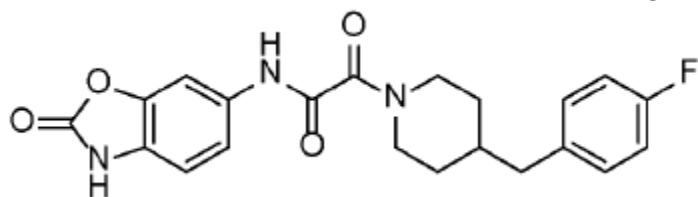
[00041] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una composición sólida farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición.

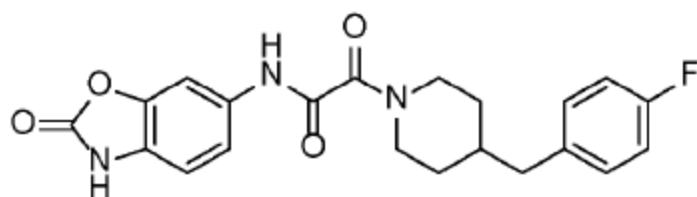
[00042] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición sólida farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ ; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición.

[00043] En una modalidad, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable formulada para la administración oral de un compuesto de Fórmula I:

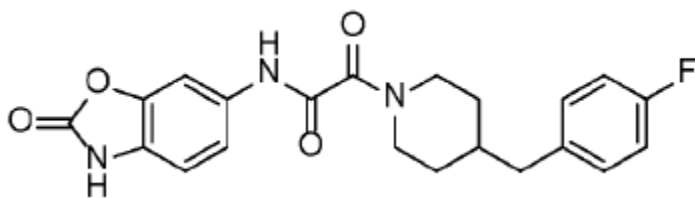


Fórmula I

[00044] que comprende: aproximadamente 0,5 % a 15 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ ; no más de aproximadamente 0,1% a 0,5% de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente 0,5 % de una impureza (por ejemplo, 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC. En algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente 0,05 % de una impureza (p. ej. 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a la cantidad del compuesto medida por HPLC. En algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente 0,5 % de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a cuando se expone a un 60 % de humedad relativa a 25°C durante aproximadamente 6 meses. En

algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente 0,05 % de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a cuando se expone a un 60 % de humedad relativa a 25 °C durante aproximadamente 6 meses. En algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente 0,5 % de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a cuando se expone a un 60 % de humedad relativa a 25 °C durante aproximadamente 36 meses. En algunas modalidades, la composición comprende no más de aproximadamente 0,05 % de una impureza (p. ej., 6-amino-2-benzoxazolona) con respecto a cuando se expone a un 60 % de humedad relativa a 25 °C durante aproximadamente 36 meses. En algunas modalidades, la composición comprende aproximadamente 10 % de la forma cristalina anhidra basada en el peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición comprende aproximadamente 1 % de la forma cristalina anhidra basada en el peso total de la composición. En algunas modalidades, la composición libera al menos el 80 % del compuesto después de 30 minutos cuando la composición se prueba en 900 ml de solución de lauril sulfato de sodio en agua usando un aparato de paleta USPII a 37 °C, con una velocidad de paleta de 75 rpm. En algunas modalidades, la composición libera al menos el 80 % (p. ej., al menos el 90 % o al menos el 95 %) del compuesto cuando la composición se agita en un medio acuoso desde al menos 1 minuto hasta aproximadamente 24 horas después de la reconstitución. En algunas modalidades, el medio acuoso comprende una suspensión a base de almidón. En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende una composición farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento y un medio acuoso. En algunas modalidades, el medio acuoso comprende una suspensión a base de almidón (por ejemplo, SYRSPEND® SF).

[00045] En una modalidad, en el presente documento se describe una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,1 mg/kg a 2 mg/kg de un compuesto de Fórmula I:

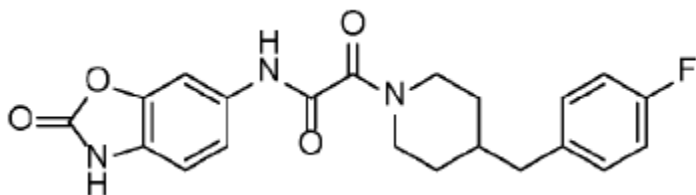


Fórmula I

que comprende: (i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en

grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso.

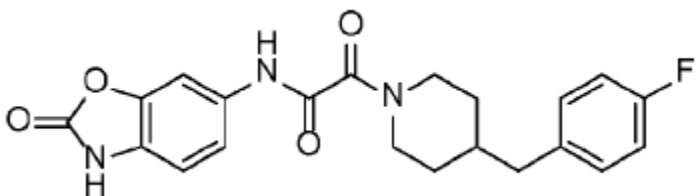
[00046] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,2 mg/kg a 2 mg/kg de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

(i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 7,8, 22,0, 23,7, 27,0 y $27,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso. En algunas modalidades, el medio acuoso comprende una suspensión a base de almidón (por ejemplo, SYRSPEND® SF).

[00047] En una modalidad, en el presente documento se describe una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,1 mg/kg a 2 mg/kg de un compuesto de Fórmula I:

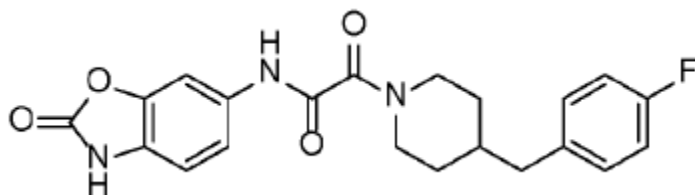


Fórmula I

que comprende: (i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende:

aproximadamente 10 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ ; aproximadamente del 50 % al 80 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso.

[00048] En una modalidad, en el presente documento se proporciona una suspensión acuosa farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral aproximadamente de 0,2 mg/kg a 2 mg/kg de un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

(i) una composición sólida farmacéuticamente aceptable que comprende: aproximadamente 1 % en peso de una forma cristalina anhidra del compuesto de Fórmula I basado en el peso total de la composición, en donde la forma cristalina anhidra tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos entre y que incluyen los siguientes valores de 2θ en grados: 6,4, 13,7, y $25,8 \pm 0,2^\circ$ 2θ ; aproximadamente del 70 % al 89 % en peso de un relleno seleccionado del grupo que consiste en manitol, celulosa microcristalina y una combinación de los mismos, basado en el peso total de la composición; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en el peso total de la composición; aproximadamente 4 % de povidona basado en el peso total de la composición; y aproximadamente 1 % de un polisorbato basado en el peso total de la composición; y (ii) un medio acuoso. En algunas modalidades, el medio acuoso comprende una suspensión a base de almidón (por ejemplo, SYRSPEND® SF).

Métodos de uso

[00049] La presente descripción proporciona, en una modalidad, métodos para tratar trastornos en un sujeto que comprenden administrar radiprodil, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

[00050] En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno epiléptico. En algunas

modalidades, el trastorno es el síndrome de espasmo infantil. En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno cerebral caracterizado por un rasgo o estado de transmisión glutamatérgica sobre reactivo que incluye trastornos genéticos caracterizados por mutaciones en las subunidades del receptor de glutamato NMDA como GRIN2B, GRIN2A, GRIN1 y GRIN2D, u otros trastornos epilépticos determinados por malformación del desarrollo cortical (por ejemplo, displasia cortical focal y complejo de esclerosis tuberosa) caracterizados por la sobreexpresión de la subunidad NR2B del receptor NDMA.

[00051] En una modalidad, se proporciona en el presente documento un método para tratar un trastorno convulsivo en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica descrita en el presente documento o una suspensión farmacéuticamente aceptable descrita en el presente documento. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es epilepsia. En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico. En algunas modalidades, el trastorno convulsivo es el síndrome de espasmo infantil.

Definiciones

[00052] El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares y son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describe en detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3– sales de fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y

similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales de $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

[00053] Un "sujeto" al que se contempla la administración incluye, entre otros, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tal como primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente en este documento.

[00054] Enfermedad, trastorno y afección se utilizan indistintamente en este documento.

[00055] Tal como se usan en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto sufre la enfermedad, trastorno o condición especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retarda o retrasa la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a sufrir la enfermedad, trastorno o afección especificada ("tratamiento profiláctico").

[00056] En general, la "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración, y la edad, salud y condición del sujeto.

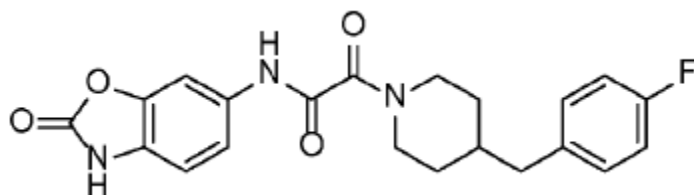
[00057] Tal como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la

enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Modalidades alternativas

[00058] En una modalidad alternativa, los compuestos descritos en el presente documento también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, el hidrógeno puede ser ^2H (D o deuterio) o ^3H (T o tritio); el carbono puede ser, por ejemplo, ^{13}C o ^{14}C ; el oxígeno puede ser, por ejemplo, ^{18}O ; el nitrógeno puede ser, por ejemplo, ^{15}N y similares. En otras modalidades, un isótopo particular (por ejemplo, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O o ^{15}N) puede representar al menos 1 %, al menos 5 %, al menos 10 %, al menos 15 %, al menos 20 %, al menos 25 %, al menos 30 %, al menos 35 %, al menos 40 %, al menos 45 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 99 % o al menos 99,9 % de la abundancia isotópica total de un elemento que ocupa un sitio específico del compuesto.

[00059] "Radiprodil" se refiere al compuesto de Fórmula I como se describe en el presente documento y tiene la estructura:



Radiprodil es un modulador alostérico negativo del receptor NMDA (N-metil D-aspartato). La "sustancia farmacéutica de radiprodil" descrita en el presente documento se refiere a un dihidrato de radiprodil.

EJEMPLOS

[00060] Los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero un experto en la técnica puede determinar dichas condiciones mediante optimización de rutina.

[00061] *Abreviaturas:* ACN: acetonitrilo; LOQ: límite de cuantificación; NMT: no más de;

Ejemplo 1. Síntesis de radiprodil.

[00062] En el documento WO2003/010159 se proporciona una síntesis ejemplar de radiprodil, que se incorpora al presente documento como referencia.

5 Ejemplo 2. Preparación de la Forma A de Radiprodil.

[00063] En la publicación estadounidense n.º 2012/0059034, que se incorpora en el presente documento como referencia, se proporciona una preparación y caracterización ejemplar de radiprodil Forma A.

10 Ejemplo 3. Gránulos del fármaco Radiprodil.

[00064] La formulación para uso pediátrico se desarrolló como forma de dosificación oral de unidades múltiples. El enfoque fue desarrollar un gránulo altamente dispersable mediante un proceso de granulación húmeda en un granulador de lecho fluido para reconstituirlo antes de la administración.

15 [00065] El proceso de fabricación de Radiprodil granulado para suspensión oral consiste en una granulación en un granulador de lecho fluido seguido del llenado de los gránulos finales en una botella. Los gránulos de Radiprodil se fabrican de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP) vigentes. El equipo descrito podrá ser reemplazado por cualquier equipo de desempeño similar. En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo del proceso de
20 fabricación de Radiprodil granulado para suspensión oral.

[00066] Se fabricaron diferentes prototipos de gránulos utilizando diferentes composiciones cualitativas en términos de relleno, tensioactivo, aglutinante y disgregante, utilizando siempre excipientes adecuados para la formulación pediátrica. Durante el desarrollo de la formulación, se observó que todos los prototipos de gránulos producidos mediante granulación en lecho fluido
25 contenían la Forma A de radiprodil. Por lo tanto, el proceso de fabricación se optimizó para permitir la conversión completa de la forma dihidrato a la Forma A mediante la etapa de secado al final del proceso de granulación.

[00067] La fórmula de fabricación que figura a continuación corresponde al tamaño de lote teórico de 1 kg de granulado. Para otros tamaños de lotes, las cantidades de todos los ingredientes
30 se ajustarán proporcionalmente.

[00068] Las fórmulas de lotes de 1 kg para gránulos de fármaco de radiprodil al 1% y al 10 % se proporcionan en las Tablas 1 y 3 a continuación, respectivamente. Los pasos de llenado de botellas para gránulos de fármaco radiprodil al 1 % y radiprodil al 10 % se proporcionan en las Tablas 2 y 4, respectivamente.

35 Tabla 1. Fórmula de fabricación – 1 % de carga de fármaco

Materia prima	Cantidad (g)
Sustancia farmacéutica radiprodil	10,9
Manitol (Pearlitol 100 SD)	709,1
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	180,0
Crospovidona (Kollidon CL)	50,0
Povidona (Kollidon 30)	40,0
Polisorbato 80 (Tween 80)	10,0
Agua purificada ^a	300,0
Total (gránulos)	1000,0

^a Eliminado a través del proceso

Tabla 2. Fórmula de fabricación para carga del fármaco al 1 % – Paso de llenado de botellas

5

Materia prima	Cantidad
Gránulos 1 % de carga de fármaco	1000 mg ^b
Botella, 60 ml, redondo, vidrio, tipo III, ámbar	1
CAP, a prueba de niños, polipropileno, blanco	1

^bEl peso se adapta en función del ensayo de los gránulos

Tabla 3. Fórmula de fabricación – 10 % de carga de fármaco

Materia prima	Cantidad (g)
Sustancia farmacéutica radiprodil	109,0
Manitol (Pearlitol 100 SD)	631,0
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	160,0
Crospovidona (Kollidon CL)	50,0
Povidona (Kollidon 30)	40,0
Polisorbato 80 (Sorbitol 80 T 80 PH)	10,0
Agua purificada ^a	300,0
Total (gránulos)	1000,0

^aEliminado a través del proceso

10

Tabla 4. Fórmula de fabricación – Paso de llenado de botellas

Materia prima	Cantidad
Gránulos 10 % de carga de fármaco	1000 mg ^b
Botella, 60 ml, redondo, vidrio, tipo III, ámbar	1
CAP, a prueba de niños, polipropileno, blanco	1

^bEl peso se adapta en función del ensayo de los gránulos

5

[00069] Se llevó a cabo un aumento de escala del proceso de granulación en un granulador de lecho fluido y se fabricaron gránulos a escala de 1 kg. Las condiciones del proceso se establecieron con el objetivo de obtener la conversión completa de la forma dihidrato (sustancia farmacéutica radiprodil) a la Forma A con una verificación del patrón XRPD de los gránulos finales. Los ensayos

demostraron la viabilidad de dicho procedimiento para obtener un producto final que contenga únicamente la Forma A.

10

[00070] Finalmente, se fabricó con éxito un lote conforme a las GMP con una carga de fármaco del 10 % a escala de 1 kg para un estudio de estabilidad de ICH aplicando condiciones de proceso de ensayos a escala.

15

Ejemplo 3. Gránulos de Radiprodil al 1 %.

[00071] A partir de los procesos descritos en el Ejemplo 3, el producto farmacéutico radiprodil se suministra en forma de gránulos en botellas para suspensión oral. Los gránulos con una carga de fármaco de radiprodil al 1% se envasan en botellas de vidrio redondos de color ámbar Tipo III de

60 ml con tapas de polipropileno a prueba de niños.

20

[00072] La composición cuantitativa de los componentes utilizados en los gránulos del producto farmacéutico radiprodil al 1 % se proporciona en la Tabla 5. Todos los excipientes utilizados son excipientes compendiales estándar comúnmente utilizados en procesos de granulación.

Tabla 5.

Componente	Calidad estándar	Función	Cantidad (mg)
Gránulos			
Sustancia farmacéutica radiprodil	Especificaciones internas	Substancia farmacéutica	10,9
Manitol (Pearlitol 100 SD)	Ph. Eur.	co-llenador	709,1

Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	Ph. Eur.	Relleno	180,0
Crospovidona (Kollidon CL)	Ph. Eur.	Desintegrante	50,0
Povidona (Kollidon 30)	Ph. Eur.	Aglutinante	40,0
Polisorbato 80 (Tween 80)	Ph. Eur.	Tensioactivo	10,0
Total (gránulos)			1000,0
Producto			
			1000 mg de gránulos en una botella de vidrio ámbar de 60 ml

Ejemplo 4. 10 % de gránulos de Radiprodil.

[00073] A partir de los procesos descritos en el Ejemplo 3, el producto farmacéutico radiprodil se suministra en forma de gránulos en botellas para suspensión oral. Los gránulos con una carga de fármaco al 10% se envasan en botellas de vidrio redondos de color ámbar Tipo III de 60 ml con tapas de polipropileno a prueba de niños.

[00074] La composición cuantitativa de los componentes utilizados en el producto farmacéutico radiprodil al 10 % se proporciona en la Tabla 6. Todos los excipientes utilizados son excipientes compendiales estándar comúnmente utilizados en procesos de granulación.

Tabla 6.

Componente	Calidad estándar	Función	Cantidad (mg)
Gránulos			
Sustancia farmacéutica radiprodil	Especificaciones internas	Substancia farmacéutica	109,0
Manitol (Pearlitol 100 SD)	Ph. Eur.	co-llenador	631,0
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 101)	Ph. Eur.	Relleno	160,0
Crospovidona (Kollidon CL)	Ph. Eur.	Desintegrante	50,0

Povidona (Kollidon 30)	Ph. Eur.	Aglutinante	40,0
Polisorbato 80 (Sorbitol 80 T 80 PH)	Ph. Eur.	Tensioactivo	10,0
Total (gránulos)			1000,0
Producto			
			1000 mg de gránulos en una botella de vidrio ámbar de 60 ml

Ejemplo 5. Suspensiones de 1 % y 10 % de Gránulos de Radiprodil.

[00075] Los gránulos de carga de fármaco radiprodil al 1 % y 10 % (Ejemplos 2 y 3, respectivamente) se reconstituyen como una suspensión preparada extemporáneamente añadiendo 40 ml de diluyente (4 ml de agua potable y 36 ml de SYRSPEND® SF).

Ejemplo 6. Análisis de impurezas y estabilidad de gránulos de fármaco Radiprodil.

[00076] Se analizaron las impurezas en el fármaco radiprodil y en los gránulos.

[00077] El método HPLC-DAD se utiliza para la identificación de radiprodil. El tiempo de retención y el espectro DAD deben tener las mismas características que los obtenidos con un estándar de referencia de radiprodil.

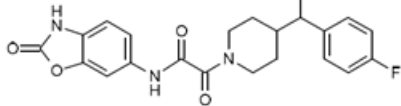
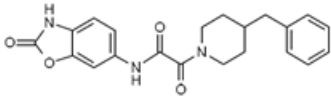
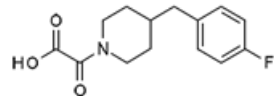
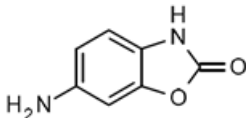
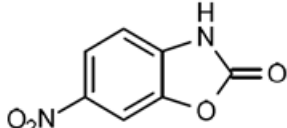
[00078] Se utiliza un método HPLC para el análisis de radiprodil y para la determinación de los productos de degradación en gránulos de Radiprodil para suspensión oral. La cuantificación del fármaco se realiza comparando las áreas de los picos de la muestra con los picos correspondientes de la solución de referencia (método estándar externo). La cuantificación de los productos de degradación se realiza en porcentaje de área tomando la suma de todos los picos que son $\geq 0,05$ % y que no están contenidos en el cromatograma de la solución blanco ni provienen de los excipientes.

[00079] El método HPLC se utiliza para determinar el nivel de impureza 6-amino-2-benzoxazolona en gránulos de radiprodil para suspensión oral. La cuantificación se realiza comparando el área del pico de la muestra con el pico de la solución de referencia (método estándar externo).

[00080] Las impurezas orgánicas potenciales y observadas en los lotes del fármaco radiprodil se enumeran en la Tabla 7.

Tabla 7. Impurezas relacionadas con el fármaco radiprodil.

Impureza	Estructura/Fórmula/Peso Molecular	Fuente
----------	-----------------------------------	--------

Impureza 1	 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_5$ 413,41	Síntesis
Impureza 2	 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 379,42	Síntesis
Impureza 3 (ácido [4-(4-fluorobencil)-piperidin-1-il]-oxoacético)	 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ 265,29	Material de partida
Impureza 4 (6-amino-2-benzoxazolona)	 $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ 150,14	Material de partida
Impureza 5 (6-nitro-2-benzoxazolona)	 $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_4$ 180,12	Precursor del material de partida

[00081] Se estudiaron análisis de estabilidad e impurezas de gránulos al 1 % y 10 %, como los descritos en los Ejemplos 3 y 4, respectivamente, y formulaciones reconstituidas. La Tabla 8 muestra datos de estabilidad y perfiles de impurezas para gránulos de radiprodil al 1 % almacenados a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) en varios momentos. La Tabla 9 muestra datos de estabilidad y perfiles de impurezas para gránulos de radiprodil al 1 % almacenados a 40 °C/75 % RH en varios momentos.

Tabla 8. Datos a 25 °C/60 % RH (10 % gránulo de radiprodil)

Análisis	Criterios de aceptación	Puntos de tiempo (meses)
----------	-------------------------	--------------------------

		0	3	6
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Ensayo: Radiprodil	90,0 - 110,0 % de lo declarado en la etiqueta	94,9 %	93,6 %	93,0
Contenido de agua	Valor reportado	1,3 %	1,4 %	1,8 %
Caracterización del estado sólido de gránulos	Patrón XRPD que se informará	Forma A	Forma A	Forma A
Caracterización del estado sólido después de la resuspensión	Patrón XRPD consistente con el patrón XRPD de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de reconstitución de suspensión	Cumple el criterio Ph. Eur. 2.9.40	Cumple	Cumple	Cumple
Productos de degradación ^a				
6-amino-2-benzoxazolona	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Impureza 2	NMT 0,5 %	0,06 %	0,06 %	0,06 %
Impureza 1	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Impureza 3	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Cualquier degradación no especificada producto	NMT 0,2 %	0,07 %	0,06 %	0,05 %
Degradación total no especificada productos	NMT 1,0 %	0,06 %	0,07 %	0,05 %
Productos de degradación totales	NMT 2,5 %	0,13 %	0,12 %	0,11 %

mayores al 0,05 % (6-amino-2- benzoxazolona no incluida)				
---	--	--	--	--

^aLos productos de degradación se expresan en el % declarado

Tabla 9. Datos a 40 °C/75 % RH (10 % gránulo de radiprodil)

Análisis	Criterios de aceptación	Puntos de tiempo (meses)			
		0	1	3	6
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos	Gránulos blancos
Ensayo: Radiprodil	90,0 - 110,0 % de lo declarado en la etiqueta	94,9 %	92,9 %	92,1 %	91,9 %
Contenido de agua	Valor reportado	1,3 %	1,8 %	2,0 %	2,2 %
Caracterización del estado sólido de gránulos	Patrón XRPD que se informará	Forma A	Forma A	Forma A	Forma A
Caracterización del estado sólido después de la resuspensión.	Patrón XRPD consistente con el patrón XRPD de referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de reconstitución de suspensión	Cumple el criterio Ph. Eur. 2.9.40	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Productos de degradación ^a					
6-amino-2-benzoxazolona	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Impureza 2	NMT 0,5 %	0,06 %	0,06 %	0,08 %	0,06 %

Impureza 1	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	0,05 %
Impureza 3	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Cualquier degradación no especificada producto	NMT 0,2 %	0,07 %	0,07 %	0,06 %	0,06 %
Degradación total no especificada productos	NMT 1,0 %	0,07 %	0,07 %	0,06 %	0,06 %
Productos de degradación totales mayores al 0,05 % (6-amino-2-benzoxazolona no incluida)	NMT 2,5 %	0,13 %	0,13 %	0,14 %	0,17 %

^aLos productos de degradación se expresan en el % declarado

[00082] La Tabla 10 muestra datos de estabilidad y perfiles de impurezas para gránulos de radiprodil al 10 % almacenados a 40 °C/75 % RH en varios momentos.

5 Tabla 10. Datos a 40 °C/75 % RH (10 % gránulo de radiprodil)

Análisis	Criterios de aceptación	Puntos de tiempo (meses)	
		0	1
Apariencia	Gránulos de color blanco a blanquecino	Gránulos blancos	Polvo blanco
Ensayo: contenido de radiprodil	90,0 - 110,0 % de lo declarado en la etiqueta	92,9 %	91,0 %
Contenido de agua	Valor reportado	1,2 %	1,7 %
Caracterización del estado sólido de gránulos.	Patrón XRPD que se informará	Forma A	Forma A
Caracterización del estado	Patrón XRPD consistente	Cumple	Cumple

sólido después de la resuspensión.	con el patrón XRPD de referencia		
Prueba de reconstitución de suspensión	Cumple el criterio Ph. Eur. 2.9.40	Cumple	Cumple
Productos de degradación ^a			
6-amino-2-benzoxazolona	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Impureza 2	NMT 0,5 %	0,05 %	0,05 %
Impureza 1	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Ácido piperidiniloxoacético	NMT 0,5 %	< LOQ (0,05 %)	< LOQ (0,05 %)
Cualquier degradación no especificada producto	NMT 0,2 %	0,06 %	0,07 %
Degradación total no especificada productos	NMT 1,0 %	0,06 %	0,07 %
Productos de degradación totales superiores al 0,05 % (6-amino-2-benzoxazolona no incluida)	NMT 2,5 %	0,11 %	0,12 %

^aLos productos de degradación se expresan en el % declarado

Ejemplo 7. Perfiles de disolución de composiciones de Radiprodil.

[00083] Este estudio resume los experimentos de disolución realizados con la sustancia farmacéutica radiprodil y con el producto farmacéutico, incluidas dos cargas de fármaco con y sin reconstitución en SYRSPEND® y agua antes de la prueba de disolución.

[00084] Todos los experimentos de disolución se realizaron en seis recipientes y las curvas comparativas se trazaron utilizando el promedio de ellos.

[00085] Algunos experimentos de disolución se realizaron utilizando antes de la disolución una reconstitución en SyrpPEND® y agua. En ese caso, se preparó la reconstitución y se dejó en

agitación durante 1 noche antes de la prueba de disolución. Para imitar el manual de farmacia clínica, se realizó una prueba adicional con una suspensión extemporánea (15 min en agitación antes de la disolución).

[00086] Los parámetros de disolución y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

- 5 utilizados en los experimentos se proporcionan a continuación en las Tablas 11 y 12, respectivamente.

Tabla 11. Parámetros de disolución

Descripción	Valor
Aparato	USPII (aparato de paleta con Copley)
Medios de disolución	Solución de lauril sulfato de sodio al 0,5 % en agua
Volumen de medios de disolución (ml)	900
Temperatura del medio de disolución (°C)	37 +/- 0,5 °C
Velocidad de rotación (rpm)	75
Tiempo de muestreo (min)	5,10,15,30,45 y 60
Volumen de muestreo (ml)	NA (muestreo automatizado)
Técnica separativa	Filtros de flujo total (45 µm)

10 **Tabla 12. Parámetros de HPLC**

Descripción	Valor
Tipo de columna	Escudo de simetría RP-18 (15 mm*4,6 mm – 3,5 µm)
Fase móvil	Mezcla de fase A/fase B = 45/55 % v/v
Fase móvil (fase A)	Agua/acetonitrilo (ACN)/TEAP 1M (900:90:10 v/v/v)
Fase móvil (fase B)	Agua/ACN/1M TEAP (90:900:10 v/v/v)
Caudal (ml/min)	1,0
Temperatura de columna (°C)	30
Tipo de detector	UV
Longitud de onda (nm)	255
Volumen de inyección (µL)	20

Experimentos de disolución sin reconstitución en SYRSPEND® SF y agua antes de las pruebas de disolución.

- 15 **[00087]** Radiprodil, como dihidrato y Forma A, así como la Forma A que contiene gránulos (1 %

y 10 % como se describió anteriormente) y mezclas de dihidrato y Forma A (mezclas de 1 % y 10 % de forma dihidrato y Forma A) se presentaron a pruebas de disolución en lauril sulfato de sodio (0,5 % en agua).

[00088] En la Figura 2 se proporcionan perfiles de disolución ejemplares. El perfil de disolución de la forma dihidrato parece más rápido en medios acuosos que el de la forma anhidra A. Esta observación respalda los resultados del estudio de estabilidad que muestra que la forma anhidra A es más estable que el dihidrato incluso en presencia de agua.

Experimentos de disolución con reconstitución en SYRSPEND® SF y agua antes de las pruebas de disolución.

[00089] Primero se reconstituyeron radiprodil, como dihidrato y Forma A, así como la Forma A que contiene gránulos (1 % y 10 % como se describió anteriormente) y mezclas de dihidrato y Forma A (mezclas de 1 % y 10 % de forma dihidrato y Forma A) en una mezcla de SYRSPEND® y agua y se agitó durante 24 horas. Posteriormente las suspensiones fueron sometidas a pruebas de disolución.

[00090] En la Figura 3 se proporcionan perfiles de disolución ejemplares. Para las mezclas reconstituidas en la mezcla SYRSPEND® y agua antes de la prueba de disolución (1 noche con agitación), no se observa diferencia entre las mezclas al 10 % que tienen la forma dihidrato o la Forma A anhidra. Esta observación revela que la reconstitución en SYRSPEND® y agua permite suavizar la diferencia con respecto a la forma sólida del fármaco radiprodil (probablemente debido a una mejor humectabilidad y homogeneidad).

Experimentos de disolución con reconstitución extemporánea en SYRSPEND® SF y agua antes de las pruebas de disolución.

[00091] Para evaluar el impacto del tiempo de una solución reconstituida, se preparó una solución extemporánea de gránulos de Radiprodil Forma A al 1 % en SYRSPEND® y agua 15 minutos antes de la prueba de disolución y se comparó con gránulos de Radiprodil Forma A al 1 % reconstituidos en SYRSPEND® y agua durante 24 horas. En la Figura 4 se muestran perfiles ejemplares. No se observaron diferencias en los perfiles de disolución entre los gránulos reconstituidos extemporáneamente o reconstituidos durante 24 horas antes de la prueba de disolución.

Ejemplo 8. Preparación de la Forma C de Radiprodil

[00092] En la publicación estadounidense n.º 2012/0010044, que se incorpora en el presente documento como referencia, se proporciona una preparación y caracterización ejemplar de radiprodil Forma C.

EQUIVALENTES

- 5 **[00093]** Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar utilizando nada más que los experimentos de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas descritas en la presente. Se pretende que dichos equivalentes queden comprendidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

[00094] Se reivindica lo siguiente: