

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 512**

51 Int. Cl.:

**A61P 1/16** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2021 PCT/IB2021/000661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2022 WO22003426**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2021 E 21798432 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023 EP 4003514**

54 Título: **Formas cristalinas de Pioglitazona enriquecida con Deuterio**

30 Prioridad:

**30.06.2020 US 202063046304 P**

**30.06.2020 US 202063046309 P**

**07.05.2021 US 202117314538**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.05.2024**

73 Titular/es:

**POXEL SA (100.0%)**

**Immeuble Le Sunway, 259-261 Avenue Jean**

**Jaurès**

**69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**NAVARRÉ, LAURE FRANÇOISE VALÉRIE;**

**GARDETTE, EMELINE;**

**BOLZE, SÉBASTIEN;**

**DEWITT, SHEILA y**

**JACQUES, VINCENT**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

ES 2 968 512 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de Pioglitazona enriquecida con Deuterio

## 5 Antecedentes de la invención

10 Las tiazolidinedionas (TZD) son fármacos antidiabéticos que sensibilizan el cuerpo a la insulina. Se descubrió empíricamente que estos compuestos eran agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), incluido el PPAR- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), un receptor nuclear activado por ligando que impulsa amplios programas transcripcionales asociados con la adipogénesis, el metabolismo de los lípidos, la función inmune innata y homeostasis metabólica (ver, por ejemplo el documento, J. Clin. Invest. 2000, 106, 1305-1307, Trends Endocrinol. Metab. 2012, 23, 205-215). Como tal, el mecanismo de acción antidiabético de las TZD se atribuye hasta ahora a la unión y activación de PPAR $\gamma$  (ver, por ejemplo el documento, J Biol Chem 1995, 270, 12953-12956, Nat Med 2013, 19, 557-566).

15 Se comercializan terapias que modulan los PPAR para tratar trastornos médicos, como los trastornos metabólicos. Un ejemplo de ello es el TZD, clorhidrato de pioglitazona, que se aprobó por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en múltiples entornos clínicos. El clorhidrato de pioglitazona se comercializa bajo la marca registrada ACTOS<sup>®</sup> y la información de prescripción de ACTOS<sup>®</sup> explica que la pioglitazona es un agonista de PPAR $\gamma$ . Entre los efectos secundarios adversos de ACTOS<sup>®</sup> que se relacionan con PPAR $\gamma$  se reportan casos que incluyen, por ejemplo, aumento de peso, edema y mayor incidencia de fracturas óseas.

25 Sin embargo, la evidencia genética y farmacológica emergente sugiere que las TZD ejercen muchos de sus efectos beneficiosos independientemente de la activación de PPAR $\gamma$  (ver documento Biochem. Pharmacol. 2005, 70, 177-188). Por ejemplo, el hígado y el músculo esquelético responden a las TZD a pesar de la eliminación específica del tejido de PPAR $\gamma$  (ver documentos J Clin Invest 2003, 112, 608-618, J Biol Chem 2012, 287, 23537-23548), y el efecto sensibilizador a la insulina de la rosiglitazona en todo el cuerpo persiste tras la delección de PPAR $\gamma$  en adipocitos maduros (ver documento Mol Cell Biol 2018, 38, e00677-17). La evidencia farmacológica también sugiere que las TZD tienen efectos independientes de PPAR $\gamma$ . Pueden alterar de forma aguda la homeostasis metabólica en una escala de tiempo que probablemente sea demasiado rápida para ser impulsada por amplios cambios en la expresión genética (ver documento Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006, 291, E175-81), y varios experimentos *in vitro* e *in vivo* demuestran que la afinidad por orden de rango para PPAR $\gamma$  no siempre se correlaciona con la eficacia (ver documento Biochem. Pharmacol. 2005, 70, 177-188). Se demostró además que la pioglitazona y otras TZD tienen actividad antiinflamatoria, que parece estar, al menos en parte, mediada por un mecanismo que no involucra a los PPAR (documento Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy 2002, 1, 243-248).

40 Trabajos recientes muestran que la mayoría de los efectos de las TZD independientes de PPAR $\gamma$  podrían atribuirse a la inhibición del transportador de piruvato mitocondrial (MPC), un transportador interno de la membrana mitocondrial responsable de la captación de piruvato derivado de la glucosa desde el citoplasma hacia la matriz mitocondrial (ver documento Biochim. Biophys. Acta - Mol Cell Res, 2016, 1863, 2436-2442). Las TZD son inhibidores agudos y específicos de la actividad de MPC en concentraciones clínicamente relevantes (ver documento Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 2013, 110, 5422-5427). Las TZD también inhiben el complejo mitocondrial I (ver documento Diabetes 2004, 53, 1052-1059), aunque a concentraciones más altas y quizás suprafarmacológicas con relación al efecto sobre el MPC. A pesar de las décadas de uso de la pioglitazona en humanos con T2DM, el repertorio de dianas de la pioglitazona y su mecanismo de acción exacto sólo comienzan a desentrañarse ahora.

50 Todas las TZD, incluida la pioglitazona, son una mezcla de enantiómeros y se caracterizan por la presencia de un centro quiral. Este centro quiral es propenso a la inversión rápida y no enzimática de la configuración. Por tanto, la inestabilidad del centro quiral ha impedido explotar el potencial de farmacología diferenciada entre los enantiómeros de las TZD. Por ejemplo, mientras que el enantiómero zurdo o (S)- de la rosiglitazona se identificó como el agonista PPAR $\gamma$  más potente, la (S)-rosiglitazona se equilibró rápidamente para crear una mezcla 1:1 de (R)- y (S)-rosiglitazona, que previene una mayor caracterización *in vivo* de los enantiómeros (ver documento Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3657-8). Además, se demostró que los efectos antiinflamatorios de la pioglitazona están asociados únicamente con el enantiómero (R) en un modelo de rata con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Esto sólo se alcanzó después de la estabilización de los enantiómeros en una solución ácida, seguida de una dosificación intranasal inmediata, que limitó la inversión durante el transcurso del estudio (ver solicitud de patente internacional WO2010015818A1).

60 Debido al creciente número de pacientes que padecen trastornos como los mencionados anteriormente y a las limitaciones de las terapias existentes, como los efectos secundarios adversos, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos para tratar trastornos médicos en los que se prevé que la modulación de la actividad PPAR $\gamma$ , antiinflamatoria y/o MPC sea beneficiosa.

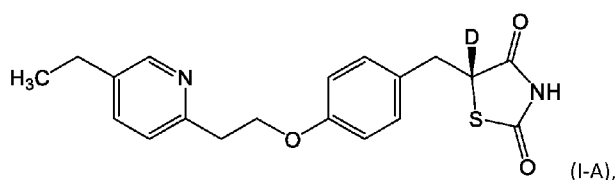
65 El uso de enantiómeros de pioglitazona enriquecidos con deuterio para tratar dichos trastornos médicos ha ganado un interés significativo, ya que se cree que pueden proporcionar una eficacia terapéutica adicional y reducir la tasa y la gravedad de los efectos secundarios en comparación con la pioglitazona. Recientemente, se reportó la caracterización de las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas únicas de los enantiómeros (R) y/o (S) enriquecidos con

deuterio de la pioglitazona (ver documento Hepatol. Commun. 10 de abril de 2021, doi.org/10.1002/hep4.1723). Los estudios preclínicos demostraron que la (*R*)-pioglitazona conserva la eficacia de la pioglitazona en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), incluida la reducción de los triglicéridos hepáticos, los ácidos grasos libres, el colesterol, la esteatosis, la inflamación, el agrandamiento de los hepatocitos y la fibrosis. Aunque ambos enantiómeros inhiben el MPC, la (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL065) muestra una actividad PPAR $\gamma$  limitada o nula, mientras que la (*S*)-pioglitazona parece responsable de la actividad PPAR $\gamma$  y el aumento de peso asociado. Ambos enantiómeros reducen la glucosa plasmática y la fibrosis hepática en la misma medida que la pioglitazona en modelos preclínicos de ratón. En un estudio clínico fase 1a, se demostró la seguridad y tolerabilidad de PXL065 (7,5, 22,5, 30 mg), así como también la exposición preferencial al enantiómero (*R*) en comparación con 45 mg de Actos<sup>®</sup>. Estos resultados concluyeron que se prevé que PXL065 a una dosis inferior a 22,5 mg presente una eficacia para la NASH igual o superior a 45 mg de pioglitazona sin el aumento de peso y el edema potencialmente perjudiciales.

Sin embargo, el desarrollo de formas sólidas de estos enantiómeros de pioglitazona enriquecidos con deuterio, que proporcionen las propiedades fisicoquímicas necesarias para fabricar un producto farmacéutico comercial con la eficacia requerida, sigue siendo un desafío importante. Esto se debe a la imprevisibilidad del resultado de los cribados de formas sólidas para cualquier compuesto dado y a la subsecuente imprevisibilidad de las propiedades fisicoquímicas de cualquier forma sólida descubierta. Por tanto, existe la necesidad de nuevas formas sólidas de derivados de pioglitazona enriquecidos con deuterio que alcancen las propiedades fisicoquímicas necesarias para proporcionar una eficacia superior a la pioglitazona.

#### Resumen

De acuerdo con la presente invención se proporciona una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de fórmula (I-A)



donde la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . Las características preferidas de la invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

En otro aspecto, la invención proporciona formas de sales cristalinas de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio de acuerdo con el primer aspecto de la invención, materiales farmacéuticos y composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de las diversas afecciones, enfermedades y trastornos descritos en la presente descripción. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno metabólico. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es diabetes mellitus tipo 2 y/o esteatohepatitis no alcohólica. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico. En algunas modalidades, el trastorno neurológico es adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1A es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) ilustrativo de la sal cristalina de cloruro de deuterio de la (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 1B es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) ilustrativo de la sal cristalina de cloruro de hidrógeno de la (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio superpuesta a un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal cristalina de cloruro de hidrógeno de la pioglitazona.

La Figura 2 es una micrografía óptica ilustrativa de la sal cristalina de cloruro de deuterio de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio con (A) aumento de 10x y (B) aumento de 20x.

La Figura 3 es una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) ilustrativa de la sal cristalina de cloruro de deuterio de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 4A es una curva de análisis termogravimétrico (TGA) ilustrativa de la sal cristalina de cloruro de deuterio de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 4B es un gráfico de espectrometría de masas gravimétrica térmica (TGMS) ilustrativo de la sal cristalina de cloruro de deuterio de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 5 es un espectro de resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H-NMR) ilustrativo de la sal cristalina de cloruro de deuterio de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 6 es un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) ilustrativo de la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 7 es una micrografía óptica ilustrativa de la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio con (A) aumento de 10x y (B) aumento de 20x.

La Figura 8 es una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) ilustrativa de la sal cristalina de clorhidrato

de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 9A es una curva de análisis termogravimétrico (TGA) ilustrativa de la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 9B es un gráfico de espectrometría de masas gravimétrica térmica (TGMS) ilustrativo de la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La figura 10 es un espectro <sup>1</sup>H-NMR ilustrativo de la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La figura 11 un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) ilustrativo de la base libre cristalina de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La figura 12 es una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) ilustrativa de la forma cristalina de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 13A es una curva de análisis termogravimétrico (TGA) ilustrativa de la forma cristalina de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 13B es un gráfico de espectrometría de masas gravimétrica térmica (TGMS) ilustrativo de la forma cristalina de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

La Figura 14 es una superposición de perfiles de solubilidad dependientes del pH de las sales cristalinas DCI y HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio, de la sal cristalina de DCI de pioglitazona enriquecida con deuterio y de la sal cristalina de HCl de pioglitazona.

La Figura 15 es un gráfico ilustrativo de la dureza del comprimido (N) frente a la fuerza de compresión (kN) para lotes de ingrediente farmacéutico activo (API) con una distribución de tamaño de partícula (PSD) variable en μm.

La Figura 16 es un gráfico ilustrativo de la dureza del comprimido (N) frente a la fuerza de compresión (kN) para lotes de API con distribución de tamaño de partículas (PSD) variable en μm a diferentes velocidades de formación de tabletas.

La Figura 17 es un gráfico ilustrativo de los niveles plasmáticos de pioglitazona total (suma de los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros deuterados y protonados) a lo largo del tiempo para dosis de PXL065 ((*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio) en perros.

La Figura 18 es un gráfico ilustrativo de los niveles plasmáticos de pioglitazona total (suma de los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros deuterados y protonados) a lo largo del tiempo para dosis de PXL061 (pioglitazona enriquecida con deuterio) en perros.

La Figura 19 es un gráfico ilustrativo de los niveles plasmáticos a lo largo del tiempo de pioglitazona total (suma de los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros deuterados y protonados) para dosis de PXL064 ((*S*)-pioglitazona enriquecida con deuterio) en perros.

La Figura 20 es un gráfico ilustrativo de los niveles plasmáticos de pioglitazona total (suma de los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros deuterados y protonados) a lo largo del tiempo para dosis de pioglitazona y PXL065 en perros.

La Figura 21 es una superposición de las curvas de exposición normalizadas por dosis de pioglitazona total (suma de los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros deuterados y protonados) para la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio (dosis de 22,5 mg) y Actos® (Pioglitazona HCl, dosis de 45 mg) en humanos, como se describe en el Ejemplo 11.

La Figura 22 es una superposición de las curvas de exposición normalizadas por dosis de pioglitazona total (suma de los (*R*)- y (*S*)-enantiómeros deuterados y protonados) para la sal cristalina de clorhidrato de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio (dosis de 15 y 30 mg) y Actos® (Pioglitazona HCl, dosis de 45 mg) en humanos, como se describe en el Ejemplo 12.

#### Descripción detallada

Como se describe generalmente en la presente descripción, la invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de (*R*)-pioglitazona enriquecidas con deuterio (por ejemplo, sales cristalinas de (*R*)-pioglitazona enriquecidas con deuterio), también denominada en la presente descripción como un compuesto de fórmula I, composiciones farmacéuticas que la contienen y métodos de uso de las formas de sal de (*R*)-pioglitazona enriquecidas con deuterio para tratar afecciones, enfermedades y trastornos médicos (por ejemplo, un trastorno neurológico, un cáncer, un trastorno respiratorio, un trastorno metabólico, una hepatitis, una enfermedad cardiovascular, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado por el sistema inmunológico, un trastorno dermatológico, o un defecto de la piel) en un sujeto que lo necesite. En particular, la invención proporciona clorhidrato cristalino y sales de cloruro de deuterio de (*R*)-pioglitazona enriquecidas con deuterio con solubilidades inesperadamente mejoradas a pH fisiológicamente relevantes y biodisponibilidad in vivo en comparación con la sal de clorhidrato de pioglitazona comercialmente disponible (Actos®).

#### Definiciones

Para facilitar una comprensión de la presente invención, un número de términos y frases se definen a continuación.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que se conoce comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Las abreviaturas que se usan en la presente descripción tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas que se establecen en la presente descripción se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química que se conocen en las técnicas

químicas.

5 A lo largo de la descripción, donde las composiciones y kits se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o donde los procesos y métodos se describen como que tienen, incluyen o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, hay composiciones y kits de la presente invención que consisten esencialmente de, o consisten de, los componentes enumerados, y que existen procesos y métodos de acuerdo con la presente invención que consisten esencialmente de, o consisten de, las etapas de procesamiento enumeradas.

10 En la solicitud, donde se dice que un elemento o componente está incluido en y/o se selecciona de una lista de elementos o componentes enumerados, debe entenderse que el elemento o componente puede ser cualquiera de los elementos o componentes enumerados, o el elemento o componente puede seleccionarse de un grupo que consiste en dos o más de los elementos o componentes enumerados.

15 Además, debe entenderse que los elementos y/o características de una composición o un método descritos en la presente descripción pueden combinarse de diversas formas sin apartarse de la presente invención, ya sean explícitas o implícitas en la presente descripción. Por ejemplo, cuando se hace referencia a un compuesto particular, ese compuesto puede usarse en diversas modalidades de composiciones de la presente invención y/o en métodos de la presente invención, a menos que se entienda de cualquier otra manera por el contexto. En otras palabras, dentro de esta solicitud, las modalidades se describen y representan de una manera que permite escribir y dibujar una solicitud clara y concisa, pero se pretende y se apreciará que las modalidades pueden combinarse o separarse de varias maneras sin apartarse de las presentes enseñanzas e invención(es). Por ejemplo, se apreciará que todas las características descritas y representadas en la presente descripción pueden ser aplicables a todos los aspectos de la(s) invención(es) descrita(s) y representada(s) en la presente descripción.

25 Los artículos "un" y "uno" se usan en esta descripción para referirse a uno o a más de uno (es decir, para al menos uno) del objeto gramatical del artículo, a menos que el contexto sea inapropiado. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

30 El término "y/o" se usa en esta descripción para significar ya sea "y" u "o" a menos que se indique de cualquier otra manera.

35 Debe entenderse que la expresión "al menos uno de" incluye individualmente cada uno de los objetos enumerados después de la expresión y las diversas combinaciones de dos o más de los objetos enumerados a menos que se entienda de cualquier otra manera a partir del contexto y el uso. Se debe entender que la expresión "y/o" en relación con tres o más objetos enumerados tiene el mismo significado a menos que se entienda de cualquier otra manera a partir del contexto.

40 El uso del término "incluir", "incluye", "incluido", "tener", "tiene", "haber", "contener", "contiene" o "que contiene", incluidos sus equivalentes gramaticales, debe entenderse generalmente como de extremo abierto y no limitantes, por ejemplo, sin excluir elementos o etapas adicionales no enumerados, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera o se entienda a partir del contexto.

45 Cuando el uso del término "aproximadamente" precede a un valor cuantitativo, la presente invención también incluye el valor cuantitativo específico en sí, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera. Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se refiere a una variación de  $\pm 10\%$  del valor nominal a menos que se indique de otra forma o se infiera del contexto.

50 En diversos lugares de la presente especificación, las variables o parámetros se describen en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que la descripción incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de dichos grupos e intervalos. Por ejemplo, un número entero en el intervalo de 0 a 40 está específicamente destinado a describir individualmente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 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, 35, 36, 37, 38, 39 y 40, y un número entero en el intervalo de 1 a 20 está específicamente destinado a describir individualmente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

60 El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o de lenguaje ilustrativo en la presente descripción, por ejemplo, "tal como" o "que incluye" tiene por objeto meramente ilustrar mejor la presente invención y no supone una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la presente invención.

65 El deuterio, al que también se puede hacer referencia en la presente descripción como  $^2\text{H}$  y/o D, es un isótopo no radioactivo estable del hidrógeno  $^1\text{H}$  y tiene un peso atómico de 2,014. El hidrógeno se produce naturalmente como una mezcla de isótopos hidrógeno  $^1\text{H}$  (es decir, protio), deuterio ( $^2\text{H}$ ), y tritio ( $^3\text{H}$ ). La abundancia natural de deuterio es aproximadamente del 0,015 %. Un experto en la técnica reconoce que en todos los compuestos químicos con un átomo de H, el átomo de H representa en realidad una mezcla de hidrógeno  $^1\text{H}$ , deuterio ( $^2\text{H}$ ), y tritio ( $^3\text{H}$ ), donde

aproximadamente el 0,015 % es deuterio. En diversas modalidades, los compuestos con un nivel de deuterio enriquecido para ser mayor que su abundancia natural de aproximadamente 0,015 % se consideran no naturales y, como resultado, novedosos con respecto a sus homólogos no enriquecidos. En ciertas modalidades, los compuestos con un nivel de deuterio enriquecido para ser mayor que su abundancia natural de aproximadamente 0,015 % es un compuesto enriquecido con deuterio.

Como se usa en la presente descripción, "contenido total de deuterio" o "abundancia total de deuterio" se refieren al número de deuterios que están presentes en una molécula (si la molécula es una sal, el contraión también se cuenta, por ejemplo, la sal HCl o DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio). El contenido total de deuterio puede determinarse, por ejemplo, mediante una  $^2\text{H}$ -NMR. El contenido de deuterio en el centro quiral de una molécula (por ejemplo, pioglitazona enriquecida con deuterio) puede determinarse, por ejemplo, mediante el uso de  $^1\text{H}$ -NMR.

Como cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje se expresan en peso, a menos que se especifique de cualquier otra manera. Además, si una variable no va acompañada de una definición, entonces prevalece la definición anterior de la variable.

Como se usa en la presente "composición farmacéutica" o "formulación farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que hace que la composición sea especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o susceptible de aprobación por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de Estados Unidos, o que figura en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más particularmente, en humanos.

Como se usa en la presente "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y/o a su absorción por un sujeto y que puede incluirse en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, tales como solución salina tamponada con fosfato, emulsiones (por ejemplo, tal como emulsiones aceite/agua o agua/aceite), Ringer lactato, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes y similares. Tales preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, colorantes, y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos de la invención. Para ejemplos de excipientes, ver documento Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª edición, Mack Publ. Co., Easton, Pensilvania (1975).

Como se usa en la presente, "forma de dosificación sólida" significa una dosis farmacéutica en forma sólida, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, bolsitas, polvos reconstituibles, inhaladores de polvo seco y masticables.

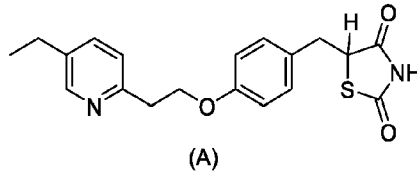
Como se usa en la presente, "administrar" significa administración oral, administración como supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, administración parenteral, administración intraperitoneal, administración intramuscular, administración intralesional, administración intratecal, administración intracraneal, administración intranasal o administración subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía, incluye vía parenteral y transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de suministro, incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en la presente descripción se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, agente anticancerígeno, quimioterapéutico o tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). La (R)- $^2\text{H}$ -pioglitazona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede administrar sola o se puede coadministrar al paciente. La coadministración incluye la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Así, las preparaciones pueden combinarse también, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

Los términos, "enfermedad", "trastorno" y "afección" se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos "tratar", "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras el sujeto padece la enfermedad, trastorno o afección especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retarda o enlentece la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, "tratamiento terapéutico").

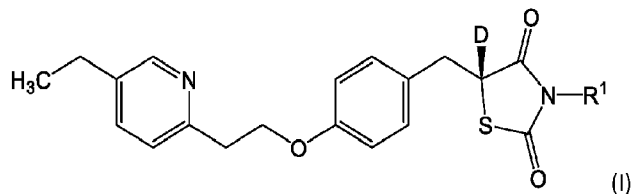
En general, una "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, por ejemplo, para tratar una afección, enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la descripción puede variar en dependencia de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que a tratar, el modo de administración, y la edad, peso, salud y el estado del sujeto.

"Pioglitazona", como se usa en la presente, se refiere al compuesto (A) más abajo, que es una mezcla racémica (1:1) de (*R*)- y (*S*)-enantiómeros y, como material a granel, tiene aproximadamente la abundancia natural de deuterio en cada posición del átomo de hidrógeno. En la presente descripción pueden especificarse análogos y/o enantiómeros de pioglitazona, por ejemplo "*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio".



(*R*)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio

(*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio como se representa en la fórmula (I), es un inhibidor de MPC:



donde R<sup>1</sup> es H o D.

Como se muestra arriba, la (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio descrita en la presente descripción contiene enriquecimiento con deuterio en el centro quiral de la pioglitazona y opcionalmente en otras ubicaciones del compuesto (por ejemplo, el nitrógeno de tiazolidinediona). Sin querer ceñirnos a la teoría, se cree que el enriquecimiento con deuterio en el centro quiral reduce o inhibe la velocidad a la que los dos enantiómeros de la pioglitazona pueden interconvertirse.

En los ejemplos 1, 2 y 3 se proporcionan métodos para sintetizar químicamente (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio y preparar las formas de sales cristalinas descritas en la presente descripción.

En ciertas modalidades, la abundancia de deuterio en el centro quiral es de aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 70 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 75 % a







al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 %.

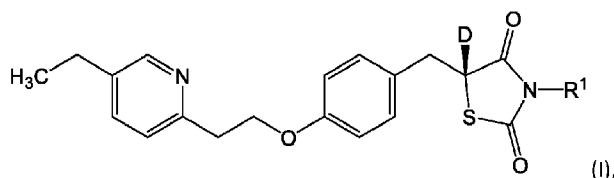
La (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio descrita en la presente descripción puede tener un exceso enantiomérico de aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %. En ciertas modalidades, la (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio descrita en la presente descripción es enantiopura.

En varios ejemplos, en la presente descripción se proporciona la forma de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio.

En varios ejemplos, en la presente descripción se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio. En ciertos ejemplos, la sal farmacéuticamente aceptable de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio es una sal de cloruro de deuterio. En ciertos ejemplos, la sal farmacéuticamente aceptable de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio es una sal clorhidrato.

Sal de Cloruro de Deuterio (DCI) de (*R*)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio

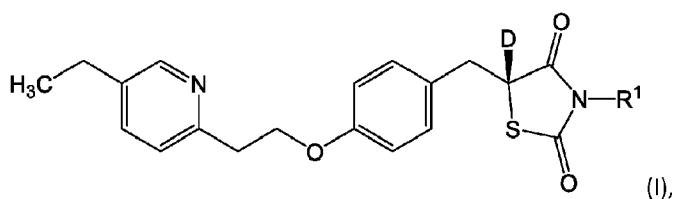
Se describe una sal de cloruro de deuterio del compuesto enriquecido con deuterio de fórmula (I):



donde  $R^1$  es H o D, siempre y cuando la abundancia total de deuterio en el compuesto de fórmula (I) sea de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 4.

La sal de cloruro de deuterio puede ser una sal cristalina de cloruro de deuterio. La sal cristalina de cloruro de deuterio puede ser una sal cristalina de cloruro de deuterio anhidra.

En otro ejemplo, se describe una sal cristalina de cloruro de deuterio del compuesto enriquecido con deuterio de fórmula (I)



donde  $R^1$  es H o D, siempre y cuando la abundancia total de deuterio en el compuesto de fórmula (I) sea de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 4, y

donde la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ . En ciertas modalidades, la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $31,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos X expresado en términos de ángulo de difracción  $2\theta$  y, opcionalmente, de intensidad relativa (expresada como porcentaje con respecto al pico más intenso) como se establece en la Tabla 1.

Tabla 1: Datos de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal cristalina de DCI

	2θ (°)	valor d (Å)	Intensidad (%)
	8,6	10,27	18
5	8,8	10,07	17
	12,8	6,93	22
	12,9	6,87	26
	15,9	5,59	4
	18,7	4,73	18
10	18,9	4,70	16
	19,7	4,51	18
	20,0	4,45	34
	20,8	4,26	56
	21,2	4,19	13
15	22,1	4,02	8
	22,8	3,89	100
	23,7	3,75	3
	25,6	3,47	5
20	26,0	3,43	20
	26,7	3,34	9
	27,3	3,26	6
	28,1	3,18	12
	29,8	3,00	12
25	31,3	2,86	21
	32,1	2,79	10
	32,3	2,77	5
	33,4	2,68	3
	33,6	2,66	3
30	34,4	2,60	4
	36,0	2,50	3

En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1A.

En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio existe en un sistema cristalino monoclinico y tiene un grupo espacial P2<sub>1</sub>/c. En ciertas modalidades, la sal cristalina de cloruro de deuterio se caracteriza por los parámetros cristalográficos de celda unitaria establecidos en la Tabla 2.

Tabla 2 - Parámetros de la celda unitaria de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I)

	a [Å]	10,1319 (9)
	b [Å]	9,4067 (9)
	c [Å]	10,3231 (6)
	β [°]	94,397 (3)
45	V[Å <sup>3</sup> ]	980,98 (14)
	Z	2
	D <sub>c</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1,330

La sal cristalina de cloruro de deuterio también se puede caracterizar de acuerdo con la temperatura de inicio del punto de fusión. En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio tiene un punto de fusión inicial determinado por calorimetría diferencial de barrido de aproximadamente 190 °C a aproximadamente 200 °C. En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio tiene un punto de fusión inicial determinado por calorimetría diferencial de barrido de aproximadamente 191 °C. En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio exhibe una endoterma de fusión con un pico de aproximadamente 200 °C a aproximadamente 210 °C. En ciertas modalidades, la sal cristalina de cloruro de deuterio muestra una endoterma de fusión con un pico a aproximadamente 204 °C. En ciertos ejemplos, la sal cristalina de cloruro de deuterio tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual a la que se muestra en la Figura 3.

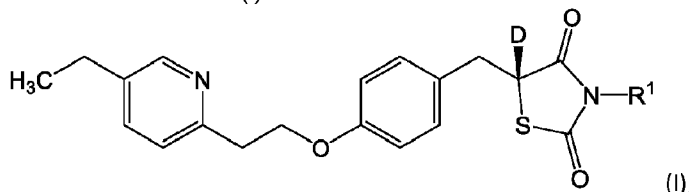
La sal cristalina de cloruro de deuterio puede tener una pureza química de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 80 %, de

aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %.

5 La sal cristalina de cloruro de deuterio puede tener una pureza química de al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, al menos 99,1 %, al menos 99,2 %, al menos 99,3 %, al menos 99,4 %, al menos 99,5 %, al menos 99,6 %, al menos 99,7 %, al menos 99,8 % o al menos 99,9 %.

10 La sal cristalina de cloruro de deuterio puede tener una pureza química de aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,1 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,3 %, aproximadamente 99,4 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente el 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 % o aproximadamente el 100 %.

20 Se describe un material farmacéutico que comprende partículas de una sal cristalina de cloruro de deuterio de un compuesto enriquecido con deuterio de fórmula (I)



30 donde R<sup>1</sup> es H o D, siempre y cuando la abundancia total de deuterio en el compuesto de fórmula (I) sea de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 4, y  
donde las partículas de la composición tienen una forma cristalina seleccionada entre hexagonal, de varilla y sus combinaciones.

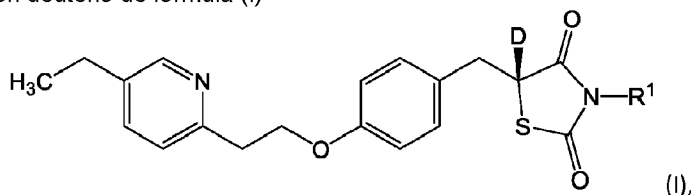
35 Las partículas pueden tener una distribución de tamaño de partícula que se define por un d(0,1) de aproximadamente 10 µm a 200 µm, de aproximadamente 20 µm a 200 µm, de aproximadamente 40 µm a 200 µm, de aproximadamente 60 µm a 200 µm, de aproximadamente 80 µm a 200 µm, de aproximadamente 100 µm a 200 µm, de aproximadamente 120 µm a 200 µm, de aproximadamente 140 µm a 200 µm, de aproximadamente 160 µm a 200 µm, de aproximadamente 180 µm a 200 µm, de aproximadamente 10 µm a 180 µm, de aproximadamente 10 µm a 160 µm,  
40 de aproximadamente 10 µm a 140 µm, de aproximadamente 10 µm a 120 µm, de aproximadamente 10 µm a 100 µm, de aproximadamente 10 µm a 80 µm, de aproximadamente 10 µm a 60 µm, de aproximadamente 10 µm a 40 µm, de aproximadamente 10 µm a 20 µm, de aproximadamente 20 µm a 180 µm, de aproximadamente 20 µm a 160 µm, de aproximadamente 20 µm a 140 µm, de aproximadamente 20 µm a 120 µm, de aproximadamente 20 µm a 100 µm, de aproximadamente 20 µm a 80 µm, de aproximadamente 20 µm a 60 µm, de aproximadamente 20 µm a 40 µm, de  
45 aproximadamente 40 µm a 180 µm, de aproximadamente 40 µm a 160 µm, de aproximadamente 40 µm a 140 µm, de aproximadamente 40 µm a 120 µm, de aproximadamente 40 µm a 100 µm, de aproximadamente 40 µm a 80 µm, de aproximadamente 40 µm a 60 µm, de aproximadamente 60 µm a 180 µm, de aproximadamente 60 µm a 160 µm, de aproximadamente 60 µm a 140 µm, de aproximadamente 60 µm a 120 µm, de aproximadamente 60 µm a 100 µm, de aproximadamente 60 µm a 80 µm, de aproximadamente 80 µm a 180 µm, de aproximadamente 80 µm a 160 µm, de  
50 aproximadamente 80 µm a 140 µm, de aproximadamente 80 µm a 120 µm, de aproximadamente 80 µm a 100 µm, de aproximadamente 100 µm, de aproximadamente 100 µm a 180 µm, de aproximadamente 100 µm a 160 µm, de aproximadamente 100 µm a 140 µm, de aproximadamente 100 µm a 120 µm, de aproximadamente 120 µm a 180 µm, de aproximadamente 120 µm a 160 µm, de aproximadamente 120 µm a 140 µm, de aproximadamente 140 µm a 180 µm, de aproximadamente 140 µm a 160 µm o de aproximadamente 160 µm a 180 µm. En ciertas modalidades, las  
55 partículas tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por un d(0,1) de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 200 µm.

Las partículas pueden tener una distribución de tamaño de partícula que se define por un d(0,5) de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 75 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 125 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 150 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 175 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 200 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 225 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 250 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 275 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 300 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 325 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 350 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 375 µm a aproximadamente 400 µm, de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 375 µm, de aproximadamente



5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 150  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 200  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 350  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 400  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 450  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 450  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 550  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 550  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 600  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 600  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 650  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 650  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 650  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 700  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 700  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ . En ciertas modalidades, las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por un  $d(0,9)$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ .

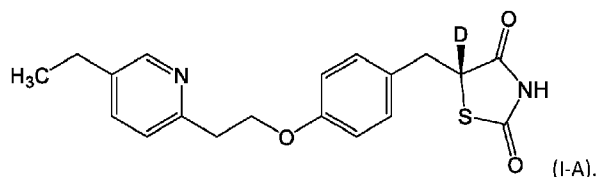
40 Se divulga un material farmacéutico que comprende partículas de una sal cristalina de cloruro de deuterio de un compuesto enriquecido con deuterio de fórmula (I)



50 donde  $R^1$  es H o D, siempre y cuando la abundancia total de deuterio en el compuesto de fórmula (I) sea de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 4, y donde las partículas tengan una distribución de tamaño de partícula que se define por un  $d(0,9)$  de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 800  $\mu\text{m}$ , preferiblemente más abajo de 500  $\mu\text{m}$ .

55 Sal de Clorhidrato (HCl) de Pioglitazona enriquecida con Deuterio

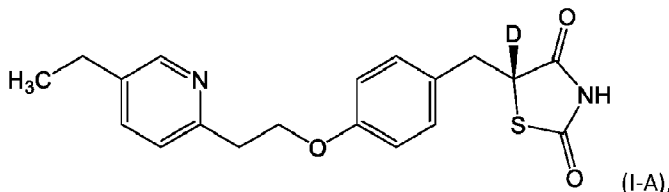
En un aspecto, la invención proporciona una sal cristalina de clorhidrato del compuesto enriquecida con deuterio de fórmula (I-A):



65 En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . En ciertas

modalidades, la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En varias modalidades, la invención proporciona una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de fórmula (I-A)



donde la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ . En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $31,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por el patrón de difracción de polvo de rayos X que se expresa en términos de ángulo de difracción  $2\theta$  y opcionalmente en intensidad relativa (expresada como porcentaje con respecto al pico más intenso) como se establece en la Tabla 3.

Tabla 3 - Datos de difracción de polvo de rayos X de la sal cristalina de clorhidrato

$2\theta$ ( $^\circ$ )	valor d (Å)	Intensidad (%)
8,6	10,27	32
8,8	10,08	31
12,8	6,93	30
12,9	6,87	27
15,9	5,59	6
18,7	4,73	25
18,9	4,70	12
19,7	4,51	29
20,0	4,45	80
20,8	4,26	50
21,2	4,19	18
22,1	4,02	14
22,8	3,89	100
23,7	3,75	4
25,6	3,47	6
26,0	3,43	36
26,7	3,34	9
27,3	3,26	15
28,1	3,17	30
29,8	3,00	9
31,3	2,86	19
32,1	2,79	13
32,3	2,77	7
33,4	2,68	3
33,6	2,66	3
34,4	2,61	5
36,0	2,50	5

En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 6.

La sal cristalina de clorhidrato también se puede caracterizar de acuerdo con la temperatura de inicio del punto de fusión. En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato tiene un punto de fusión inicial que se determina por calorimetría diferencial de barrido de aproximadamente  $190^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $210^\circ\text{C}$ . En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato tiene un punto de fusión inicial que se determina por calorimetría diferencial de barrido a aproximadamente  $190^\circ\text{C}$ . En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato exhibe una endotermia de fusión

con un pico de aproximadamente 195 °C a aproximadamente 205 °C. En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato exhibe una endotermya de fusión con un pico a aproximadamente 200 °C. En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual a la que se muestra en la Figura 8.

5

En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato es una sal cristalina de clorhidrato anhidra.

10

En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato tiene una pureza química de aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 90 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 95 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 75 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 80 % a aproximadamente 85 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 85 % a aproximadamente 90 % o de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %.

20

25

En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato tiene una pureza química de al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, al menos 99,1 %, al menos 99,2 %, al menos 99,3 %, al menos 99,4 %, al menos 99,5 %, al menos 99,6 %, al menos 99,7 %, al menos 99,8 % o al menos 99,9 %.

30

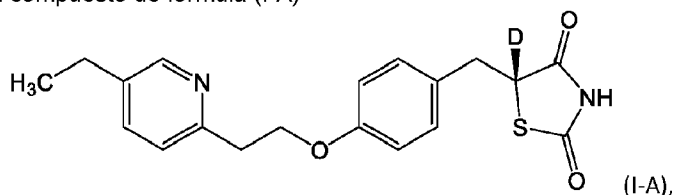
En ciertas modalidades, la sal cristalina de clorhidrato tiene una pureza química de aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,1 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,3 %, aproximadamente 99,4 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 % o aproximadamente 100 %.

35

40

En ciertas modalidades, la invención proporciona un material farmacéutico que comprende partículas de una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de fórmula (I-A)

45



(I-A),

donde las partículas en la composición tienen forma de cristal en forma similar a una aguja.

50

En ciertas modalidades, las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula que se define por un d(0,1) de aproximadamente 10 µm a 200 µm, de aproximadamente 20 µm a 200 µm, de aproximadamente 40 µm a 200 µm, de aproximadamente 60 µm a 200 µm, de aproximadamente 80 µm a 200 µm, de aproximadamente 100 µm a 200 µm, de aproximadamente 120 µm a 200 µm, de aproximadamente 140 µm a 200 µm, de aproximadamente 160 µm a 200 µm, de aproximadamente 180 µm a 200 µm, de aproximadamente 10 µm a 180 µm, de aproximadamente 10 µm a 160 µm, de aproximadamente de 10 µm a 140 µm, de aproximadamente de 10 µm a 120 µm, de aproximadamente de 10 µm a 100 µm, de aproximadamente de 10 µm a 80 µm, de aproximadamente de 10 µm a 60 µm, de aproximadamente de 10 µm a 40 µm, de aproximadamente de 10 µm a 20 µm, de aproximadamente 20 µm a 180 µm, de aproximadamente 20 µm a 160 µm, de aproximadamente 20 µm a 140 µm, de aproximadamente 20 µm a 120 µm, de aproximadamente 20 µm a 100 µm, de aproximadamente 20 µm a 100 µm, de aproximadamente 20 µm a 80 µm, de aproximadamente 20 µm a 60 µm, de aproximadamente 20 µm a 40 µm, de aproximadamente 40 µm a 180 µm, de aproximadamente 40 µm a 160 µm, de aproximadamente 40 µm a 140 µm, de aproximadamente 40 µm a 120 µm, de aproximadamente 40 µm a 100 µm, de aproximadamente 40 µm a 80 µm, de aproximadamente 40 µm a 60 µm, de aproximadamente 60 µm a 180 µm, de aproximadamente 60 µm a 160 µm, de aproximadamente 60 µm a 140 µm, de aproximadamente 60 µm a 120 µm, de aproximadamente 60 µm a 100 µm, de aproximadamente 60 µm a 80 µm, de aproximadamente 60 µm a 60 µm, de aproximadamente 80 µm a 180 µm, de aproximadamente 80 µm a 160 µm, de aproximadamente 80 µm a 140 µm, de aproximadamente 80 µm a 120 µm, de aproximadamente 80 µm a 100 µm, de aproximadamente 80 µm a 100 µm, de aproximadamente 100 µm a 180 µm, de aproximadamente 100 µm a 160 µm, de aproximadamente 100 µm a 140 µm, de aproximadamente 100 µm a 120 µm, de aproximadamente 120 µm a

65





En ciertas modalidades, las partículas de la composición tienen forma de cristal similar a una aguja.

En ciertas modalidades, la abundancia total de deuterio en el compuesto de fórmula (I-A) es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2, de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,8, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,6, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,4, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,6, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,4, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,8, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,6, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,4, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,2, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,8, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,8, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,6, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,4, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,8, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,2, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,8, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,6, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,8, de aproximadamente 1,4 a aproximadamente 1,6 o de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 1,8.

#### Composiciones Farmacéuticas

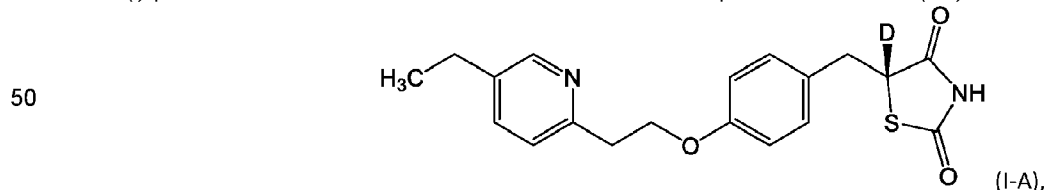
En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A como se describe en la presente descripción, incluyendo cualquiera de los materiales farmacéuticos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción (por ejemplo, un trastorno neurológico, un cáncer, un trastorno respiratorio, un trastorno metabólico, una hepatitis, una enfermedad cardiovascular, un trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico, un trastorno dermatológico, una herida, un defecto de la piel, etc.). En ciertas modalidades, la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A es una sal de clorhidrato.

En varias modalidades, la composición farmacéutica comprende una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A es una sal cristalina de clorhidrato.

En varias modalidades, una composición farmacéutica comprende una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En varias modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- (i) partículas de una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de fórmula (I-A)



- y  
(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable,

donde las partículas de la composición farmacéutica tienen forma de cristal similar a una aguja.

En varias modalidades, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende

- (i) partículas de una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de fórmula (I-A)

65



- 5 Las formas de dosificación unitaria única proporcionadas en la presente descripción son adecuadas para administración oral, mucosal (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas para los ojos u otras preparaciones oftálmicas), administración transdermal o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas, comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sello medicinal; pastillas solubles; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, aerosoles nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; colirios u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.
- 10
- 15 La composición, la forma y el tipo de las formas farmacéuticas variarán típicamente en dependencia de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación utilizada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que se usan formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, el documento Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing, Easton, Pensilvania (1990).
- 20
- 25 En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica de la farmacología y en la presente descripción se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la forma en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos, pueden contener excipientes no adecuados para su uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma farmacéutica. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede verse acelerada por algunos excipientes o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son particularmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. En consecuencia, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca o ninguna lactosa y otros mono o disacáridos. Como se usa en la presente descripción, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo.
- 30
- 35 Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que se conocen bien en la técnica y están enumerados, por ejemplo, en la Farmacopea de EE. UU. (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, las formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.
- 40
- 45 También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones en el tiempo. Ver, por ejemplo, el documento Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2da edición, Marcel Dekker, Nueva York, Nueva York, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, manipulación, empaque, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.
- 50
- 55 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación pueden prepararse mediante el uso de ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y en condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con contenido de agua y/o humedad durante la fabricación, el empaque y/o el almacenamiento.
- 60
- 65 Una composición farmacéutica anhidra puede prepararse y almacenarse de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras son, en otro aspecto, envasadas mediante el uso de materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes dosificadores (por ejemplo, viales), empaques tipo burbujas y empaques en tira.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la que se descompondrá el ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en la presente descripción como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma farmacéutica pueden diferir en dependencia de factores tales como, sin limitarse a, la vía por la cual se administrará a los pacientes. En otro aspecto, las formas de dosificación comprenden un compuesto que se proporciona en la presente descripción en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. Los ejemplos de dosis incluyen, pero no se limitan a, 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg.

En otro aspecto, las formas de dosificación comprenden un segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, las enfermedades o trastornos que se traten o manejen, y la(s) cantidad(es) de un compuesto proporcionado en la presente descripción, y de cualquier agente activo adicional opcional que se administra simultáneamente al paciente.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral se pueden proporcionar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), cápsulas, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver generalmente, documento Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing, Easton, Pensilvania (1990).

Las formas de dosificación oral que se proporcionan en la presente descripción se preparan al combinar el ingrediente activo en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los excipientes pueden adoptar una amplia variedad de formas en dependencia de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales o aerosoles incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas, y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes desintegrantes.

En otro aspecto, la invención proporciona formas de dosificación oral que son comprimidos o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otro aspecto, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar. Las formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos. Generalmente, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mediante la mezcla íntima y uniforme de ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dando forma al producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo. Los comprimidos pueden prepararse mediante la compresión en una máquina adecuada de los ingredientes activos, tal como polvo o gránulos, en forma de flujo libre, que se mezclan opcionalmente con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en las formas de dosificación oral proporcionadas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de papa, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como la acacia, el alginato de sodio, el ácido alginico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de estos.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pensilvania) y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio que se vende como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Ejemplos de rellenos adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón

pregelatinizado, y mezclas de estos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas está, en otro aspecto, presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

5 Los desintegrantes pueden usarse en las composiciones para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que aquellas que contienen muy poco pueden no desintegrarse a la velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, puede usarse una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni excesiva ni insuficiente para alterar de forma perjudicial la liberación de los ingredientes activos para formar formas farmacéuticas orales sólidas. La cantidad de desintegrante usada puede variar basado en el tipo de formulación y puede ser fácilmente discernible por los expertos en la técnica. En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante.

15 Los desintegrantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de éstos.

20 Los lubricantes que pueden usarse en la composición farmacéutica y en las formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar y mezclas de éstos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice syloid® (AEROSIL200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Maryland), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degussa Co. de Plano, Texas), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, Massachusetts) y mezclas de estos. Si se usan, los lubricantes pueden usarse en una cantidad menor de aproximadamente 2 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende un compuesto de fórmula (I-A) que se proporciona en la presente descripción, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra y gelatina.

35 Los ingredientes activos que se proporcionan en la presente descripción también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en patentes de Estados Unidos núms.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 y 5,733,566, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. Tales formas de dosificación pueden usarse para proporcionar una liberación controlada o lenta de uno o más de los ingredientes activos mediante el uso, por ejemplo, de hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de éstos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las descritas en la presente descripción, pueden seleccionarse fácilmente para usar con los agentes activos proporcionados en la presente descripción. En otro aspecto, la invención proporciona formas unitarias de dosificación adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas que están adaptadas para la liberación controlada.

50 Los productos farmacéuticos de liberación controlada mejoran la terapia con fármacos en comparación con la alcanzada por sus contrapartes de liberación no controlada. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una preparación de liberación controlada en el tratamiento médico caracterizada por un mínimo de la sustancia farmacológica que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Entre las ventajas de las fórmulas de liberación controlada se incluyen la prolongación de la actividad del fármaco, la reducción de la frecuencia de dosificación y un mayor cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción o a otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar la ocurrencia de efectos secundarios (por ejemplo, efectos adversos).

60 En otro aspecto, las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico o profiláctico deseado y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En otro aspecto, para mantener un nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco puede liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o

65

compuestos.

Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular e intraarterial. La administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes y, por tanto, en estos aspectos, las formas de dosificación parenteral son estériles o pueden esterilizarse antes de su administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenterales se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en la presente descripción también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenterales. Por ejemplo, pueden usarse ciclodextrina y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto proporcionado en la presente descripción. Ver, por ejemplo, Patente de Estados Unidos núm. 5,134,127.

Las formas de dosificación tópica y mucosal proporcionadas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, pulverizadores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, colirios u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, documento Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª ediciones, Mack Publishing, Easton, Pensilvania (1980 y 1990); y documento Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª edición, Lea y Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos mucosales dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar las formas de dosificación mucosal y tópica incluidas en la presente descripción, se conocen bien por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación determinada. En otro aspecto, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de éstos, para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales se conocen bien en la técnica. Ver, por ejemplo, documento Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª ediciones, Mack Publishing, Easton, Pensilvania (1980 y 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. Además, puede ajustarse la polaridad de un portador solvente, su fuerza iónica o su tonicidad para mejorar la administración. Los compuestos tales como los estearatos también pueden añadirse a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos, así como para mejorar la liberación. En otros aspectos, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante o como un agente que mejora la liberación o mejora la penetración. En otros aspectos, pueden usarse sales, solvatos, profármacos o enantiómeros de los ingredientes activos para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

En otro aspecto, los ingredientes activos que se proporcionan en la presente descripción no se administran a un paciente al mismo tiempo, ni por la misma vía de administración. En otro aspecto, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una forma de dosificación de un compuesto de fórmula (I-A) que se proporciona en la presente descripción. Los kits pueden comprender además ingredientes activos adicionales.

En otros aspectos, los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringuillas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

Los kits pueden comprender además, células o sangre para trasplante, así como también, vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el estuche puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el cual puede disolverse el ingrediente activo para formar una solución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Ejemplos de

vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos, tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de cloruro de sodio y dextrosa, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

#### Métodos de Uso y Tratamiento

En la presente descripción se proporcionan métodos para tratar una afección, enfermedad o trastorno (por ejemplo, un trastorno neurológico, un cáncer, un trastorno respiratorio, un trastorno endocrino, un trastorno metabólico, un trastorno renal, una hepatitis, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inflamatoria o inmune, un trastorno dermatológico, una herida, un defecto de la piel, etc.), el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la afección, enfermedad o trastorno. En varias modalidades, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar una afección, enfermedad o trastorno.

En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un cáncer. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno respiratorio. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno endocrino o metabólico. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno metabólico. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es una hepatitis. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es una enfermedad cardiovascular. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es una enfermedad renal. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un trastorno dermatológico. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es una herida. En ciertas modalidades, la afección, enfermedad o trastorno es un defecto de la piel.

También se proporcionan en la presente descripción métodos para modular la cantidad y/o función de una molécula biológica endógena (por ejemplo, un triglicérido, un ácido graso, un carbohidrato o azúcar, una lipoproteína de baja densidad, una lipoproteína de alta densidad, una citoquina, etc.) para la prevención o el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I o fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la molécula biológica endógena. En varios ejemplos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la molécula biológica endógena.

En ciertas modalidades, la molécula biológica endógena es un triglicérido. En ciertas modalidades, la molécula biológica endógena es un ácido graso. En ciertas modalidades, la molécula biológica endógena es un carbohidrato o azúcar. En ciertas modalidades, la molécula biológica endógena es una lipoproteína de baja densidad. En ciertas modalidades, la molécula biológica endógena es una lipoproteína de alta densidad. En ciertas modalidades, la molécula biológica endógena es una citocina.

#### (i) Tratamiento de los Trastornos Metabólicos

Otro aspecto de la descripción proporciona un método para tratar un trastorno metabólico o trastorno hepático que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral, cirrosis hepática, fibrosis hepática, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina por agotamiento de las beta en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita tratado con un glucocorticoide, síndrome de ovario poliquístico, leucodistrofias incluyendo adrenoleucodistrofia y adrenomielseuropatía, dismetabolismo en pacientes en diálisis peritoneal, secreción reducida de insulina, distribución inadecuada de células de grasa parda y de las células de grasa blanca, obesidad o modulación inadecuada de los niveles de leptina. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno metabólico. En ciertos ejemplos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno metabólico. En ciertas modalidades, el trastorno metabólico se selecciona además de una complicación de la diabetes. En ciertas modalidades, el trastorno metabólico es enfermedad del hígado graso no alcohólico, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética o resistencia a la insulina por agotamiento de las células beta en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita

tratado con un glucocorticoide. En ciertas modalidades, el trastorno metabólico es enfermedad del hígado graso no alcohólico, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, agotamiento de las células beta, secreción reducida de insulina, distribución inadecuada de las células de grasa parda y de las células de grasa blanca, obesidad o modulación inadecuada de los niveles de leptina. En algunos otros ejemplos, el trastorno metabólico es la enfermedad del hígado graso no alcohólico. En algunos otros ejemplos, el trastorno metabólico es la esteatohepatitis no alcohólica. En algunas otras modalidades, el trastorno metabólico es diabetes mellitus tipo II. En algunos otros ejemplos, el trastorno metabólico es la pérdida de células beta tratable mediante la regeneración de células B. En algunos otros ejemplos, el trastorno metabólico es obesidad central, dislipidemia o prediabetes. En algunos otros ejemplos, el trastorno metabólico es el síndrome de ovario poliquístico. En algunos otros ejemplos, el trastorno metabólico es leucodistrofia, incluidas adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuropatía.

#### Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico

Un compuesto para su uso en un método para tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Se contempla que los métodos terapéuticos proporcionen beneficios particulares a los pacientes que padecen enfermedad del hígado graso no alcohólico. Los beneficios ilustrativos incluyen escasa o nula aparición de efectos secundarios de la gamma PPAR (por ejemplo, aumento de peso, edema y/o pérdida ósea) mientras se logra una mejora en la enfermedad del hígado graso no alcohólico del paciente (que puede incluir una reducción de la cantidad de grasa hepática debido a la terapia).

#### Esteatohepatitis No Alcohólica

Un compuesto para su uso en un método para tratar la esteatohepatitis no alcohólica, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como o una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la esteatohepatitis no alcohólica. Se contempla que los métodos terapéuticos proporcionen beneficios particulares a los pacientes que padecen esteatohepatitis no alcohólica. Los beneficios ilustrativos incluyen escasa o nula aparición de efectos secundarios de la gamma PPAR (por ejemplo, aumento de peso, edema y/o pérdida ósea) mientras se logra una mejora en la esteatohepatitis no alcohólica del paciente (que puede incluir una reducción de la cantidad de grasa hepática debido a la terapia).

#### Diabetes Mellitus tipo II

Un compuesto para su uso en un método para tratar diabetes mellitus tipo II, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la diabetes mellitus tipo II. Se contempla que los métodos terapéuticos proporcionen beneficios particulares a pacientes que padecen diabetes mellitus tipo II. Los beneficios ilustrativos incluyen escasa o nula aparición de efectos secundarios de la gamma PPAR (por ejemplo, aumento de peso, edema y/o pérdida ósea) mientras se logra una mejora en la diabetes mellitus tipo II del paciente (que puede incluir una mejora en el control glucémico del paciente).

#### (ii) Tratamiento del cáncer

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el cáncer.

En determinados casos, el cáncer es cáncer de pulmón, un carcinoma hepatocelular, un astrocitoma, un glioma, un glioblastoma, un meningioma, un cáncer de hígado, un linfoma, un melanoma, un mieloma múltiple, un cáncer de páncreas, un cáncer colorrectal, un cáncer de hipófisis, un cáncer de tiroides, un cáncer de esófago o un cáncer de próstata. En ciertos casos, el cáncer es un cáncer de pulmón de células no pequeñas o un carcinoma hepatocelular.

En algunos otros casos, el cáncer es cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, astrocitoma, glioma, glioblastoma, meningioma, cáncer de hígado, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer de nariz, cáncer de garganta, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de estómago o cáncer de útero. En algunos otros casos, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de testículo o cáncer

de útero. Aún en otras modalidades, el cáncer es un tumor vascularizado, un carcinoma de células escamosas, un adenocarcinoma, un carcinoma de células pequeñas, un melanoma, un glioma, un neuroblastoma, un sarcoma (por ejemplo, un angiosarcoma o condrosarcoma), un cáncer de laringe, un cáncer de parótida, un cáncer del tracto biliar, un cáncer de tiroides, un melanoma lentiginoso acral, una queratosis actínica, una leucemia linfocítica aguda, una leucemia mieloide aguda, un carcinoma adenoide quístico, un adenoma, un adenosarcoma, un carcinoma adenoescamoso, un cáncer del canal anal, un cáncer anal, un cáncer anorrectal, un tumor astrocítico, un carcinoma de glándula de Bartolino, un carcinoma de células basales, un cáncer biliar, un cáncer de huesos, un cáncer de médula ósea, un cáncer de bronquios, un carcinoma de glándulas bronquiales, un carcinoide, un colangiocarcinoma, un papiloma/carcinoma del plexo corioide, una leucemia linfocítica crónica, una leucemia mieloide crónica, un carcinoma de células claras, un cáncer de tejido conectivo, un cistadenoma, un cáncer del sistema digestivo, un cáncer de duodeno, un cáncer del sistema endocrino, un tumor del seno endodérmico, una hiperplasia endometrial, un sarcoma del estroma endometrial, un adenocarcinoma endometriode, un cáncer de células endoteliales, un cáncer ependimario, un cáncer de células epiteliales, un sarcoma de Ewing, un cáncer de ojos y órbita, un cáncer genital femenino, una hiperplasia nodular focal, un cáncer de vesícula biliar, un cáncer antro gástrico, un cáncer de fondo gástrico, un gastrinoma, un glioblastoma, un glucagonoma, un cáncer de corazón, un hemangioblastoma, un hemangioendotelioma, un hemangioma, un adenoma hepático, una adenomatosis hepática, un cáncer hepatobiliar, un carcinoma hepatocelular, una enfermedad de Hodgkin, un cáncer de íleon, un insulinoma, una neoplasia intraepitelial, una neoplasia de células escamosas interepiteliales, un cáncer intrahepático de vías biliares, un carcinoma de células escamosas invasivo, un cáncer de yeyuno, un cáncer de articulaciones, un sarcoma de Kaposi, un cáncer pélvico, un carcinoma de células grandes, un cáncer de intestino grueso, un leiomioma, un melanoma lentigo maligno, un linfoma, un cáncer genital masculino, un melanoma maligno, un tumor mesotelial maligno, un meduloblastoma, un meduloepitelioma, un cáncer meníngeo, un cáncer mesotelial, un carcinoma metastásico, un cáncer de boca, un carcinoma mucoepidermoide, un mieloma múltiple, un cáncer muscular, un cáncer del tracto nasal, un cáncer del sistema nervioso, un adenocarcinoma neuroepitelial, un melanoma nodular, un cáncer de piel no epitelial, un linfoma no Hodgkin, un carcinoma de células de avena, un cáncer oligodendroglial, un cáncer de cavidad oral, un osteosarcoma, un adenocarcinoma seroso papilar, un cáncer de pene, un cáncer de faringe, un tumor pituitario, un plasmocitoma, un pseudosarcoma, un blastoma pulmonar, un cáncer de recto, un carcinoma de células renales, un cáncer del sistema respiratorio, un retinoblastoma, un rhabdomyosarcoma, un sarcoma, un carcinoma seroso, un cáncer de senos nasales, un cáncer de piel, un carcinoma de células pequeñas, un cáncer de intestino delgado, un cáncer de músculo liso, un cáncer de tejidos blandos, un tumor secretor de somatostatina, un cáncer de columna, un carcinoma de células escamosas, un cáncer de músculo estriado, un cáncer submesotelial, un melanoma de extensión superficial, una leucemia de células T, un cáncer de lengua, un carcinoma indiferenciado, un cáncer de uréter, un cáncer de uretra, un cáncer de vejiga urinaria, un cáncer del sistema urinario, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de cuerpo uterino, un melanoma uveal, un cáncer vaginal, un carcinoma verrugoso, un VIPoma, un cáncer de vulva, un carcinoma bien diferenciado o un tumor de Wilms.

En algunos otros casos, el cáncer es un linfoma no Hodgkin, tal como un linfoma de células B o un linfoma de células T. En ciertos casos, el linfoma no Hodgkin es un linfoma de células B, tal como un linfoma difuso de células B grandes, un linfoma mediastínico primario de células B, un linfoma folicular, un linfoma linfocítico pequeño, un linfoma de células del manto, un linfoma de células B de la zona marginal, un linfoma de células B de la zona marginal extranodal, un linfoma de células B de la zona marginal nodal, un linfoma de células B de la zona marginal esplénica, un linfoma de Burkitt, un linfoma linfoplasmocítico, una leucemia de células pilosas o un linfoma primario del sistema nervioso central (CNS). En algunos otros casos, el linfoma no Hodgkin es un linfoma de células T, como un linfoma linfoblástico T precursor, un linfoma periférico de células T, un linfoma cutáneo de células T, un linfoma angioinmunoblástico de células T, un linfoma extraganglionar de células T asesinas naturales, un linfoma de células T tipo enteropatía, un linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis, un linfoma anaplásico de células grandes o un linfoma periférico de células T.

### (iii) Tratamiento de los Trastornos Respiratorios

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno respiratorio. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I o fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno respiratorio. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno respiratorio.

En ciertos casos, el trastorno respiratorio es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis, fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis, cáncer de pulmón o una afección respiratoria crónica. En ciertas modalidades, el trastorno respiratorio es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o una afección respiratoria crónica. En algunas otras modalidades, el trastorno respiratorio es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En otros casos, el trastorno respiratorio es bronquitis, fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfisema,

bronquitis crónica, tuberculosis o cáncer de pulmón. En ciertas modalidades, el asma es asma leve, asma moderada, asma grave o asma resistente a esteroides.

(iv) Tratamiento de Trastornos Neurológicos

5 En consecuencia, un aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno neurológico que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, adrenomieloparálisis, enfermedad de Zellweger, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal, depresión mayor o trastorno bipolar comórbido con síndrome metabólico y un trastorno neurológico causado por deterioro mitocondrial funcional. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno neurológico. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno neurológico. En ciertos casos, el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, adrenomieloparálisis, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal y depresión mayor o trastorno bipolar comórbido con síndrome metabólico. En ciertos casos, el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, depresión, deterioro cognitivo leve, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, adrenomieloparálisis y enfermedad de Huntington. En algunas otras modalidades, el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer. En algunos otros casos, el trastorno neurológico es el síndrome de Down. En algunas otras modalidades, el trastorno neurológico es adrenoleucodistrofia. En algunos otros casos, el trastorno neurológico es la adrenomieloparálisis.

30 En algunos otros casos, el trastorno neurológico es un trastorno cognitivo, tal como deterioro cognitivo y/o deterioro de la memoria. El deterioro cognitivo puede ser, por ejemplo, un deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer.

35 En ciertos casos, el abuso de sustancias es uno o más de los siguientes: ansia de alcohol, dependencia de la heroína y dependencia de la nicotina.

(v) Tratamiento de un Síntoma de Hepatitis

40 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar un síntoma de hepatitis. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la hepatitis. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la hepatitis.

(vi) Tratamiento de Enfermedades Cardiovasculares

50 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la enfermedad cardiovascular. En ciertas modalidades, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar la enfermedad cardiovascular. En ciertos casos, la enfermedad cardiovascular es hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, función vascular inadecuada, dislipidemia, estenosis, reestenosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable o angina de pecho inestable. En algunos otros casos, el trastorno cardiovascular es hemorragia intracraneal, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable o angina de pecho inestable.

65 En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para prevenir un accidente cerebrovascular en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para prevenir un accidente cerebrovascular en un paciente. En ciertas modalidades, el método comprende administrar a un paciente que lo

necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para prevenir un accidente cerebrovascular en un paciente.

5 El método de tratamiento o el método de prevención pueden implicar a un paciente en riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico del sistema nervioso central, o pueden implicar a un paciente en riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular debido a una enfermedad cardiovascular.

(vii) Reducir la cantidad de Triglicéridos o Lipoproteínas de Baja Densidad

10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para el tratamiento mediante la reducción de la cantidad de un triglicérido o lipoproteína de baja densidad (LDL) en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para reducir la cantidad de triglicérido o lipoproteína de baja densidad (LDL) en un paciente. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para reducir la cantidad de triglicérido o lipoproteína de baja densidad (LDL) en un paciente.

20 En ciertas modalidades, el método proporciona una reducción de al menos 1 %, 5 %, 10 % o 25 % en la cantidad de triglicérido o lipoproteína de baja densidad (LDL) en el paciente.

(viii) Aumento de la cantidad de Lipoproteínas de Alta Densidad

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para el tratamiento mediante el aumento la cantidad de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para aumentar la cantidad de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un paciente. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para aumentar la cantidad de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un paciente.

35 En ciertas modalidades, el método proporciona un aumento de al menos 1 %, 5 %, 10 % o 25 % en la cantidad de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un paciente.

(ix) Tratamiento de un Trastorno Inflamatorio o mediado por el Sistema Inmunológico

40 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para uso en un método para tratar un trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, shock séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno cutáneo hiperproliferativo, un trastorno inflamatorio de la piel, rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica) y una afección dermatológica. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico. En ciertas modalidades, el trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, shock séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno cutáneo hiperproliferativo, un trastorno inflamatorio de la piel y una afección dermatológica. En ciertas modalidades, el trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, shock séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno cutáneo hiperproliferativo, un trastorno inflamatorio de la piel y una afección dermatológica, en ciertas modalidades, la enfermedad renal crónica puede ser, por ejemplo, enfermedad renal poliquística (tal como autosómica dominante o autosómica recesiva).

(x) Tratamiento de un Trastorno Dermatológico

65 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno dermatológico que se selecciona del grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, acné, leucoplasia,

esclerodermia y una enfermedad maligna de la piel. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno dermatológico. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno dermatológico. En ciertas modalidades, la administración es mediante administración tópica.

(xi) Modulación de la expresión de Citocinas Proinflamatorias

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento mediante la modulación de la expresión de una citocina proinflamatoria (por ejemplo, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-23 o MCP-1) en un paciente que padece un trastorno inflamatorio. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la expresión de una citocina proinflamatoria (por ejemplo, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  o IL-6) en un paciente que padece un trastorno inflamatorio. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la expresión de una citocina proinflamatoria (por ejemplo, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  o IL-6) en un paciente que padece un trastorno inflamatorio. En ciertos casos, la citocina proinflamatoria es el TNF $\alpha$ .

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento mediante la modulación de la expresión de una citocina antiinflamatoria en un paciente que padece un trastorno inflamatorio. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la expresión de una citocina antiinflamatoria en un paciente que padece un trastorno inflamatorio. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la expresión de una citocina antiinflamatoria en un paciente que padece un trastorno inflamatorio.

(xii) Modulación de la función de los Macrófagos

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento mediante la modulación de la función de los macrófagos en un paciente que padece una infección, un trastorno inflamatorio o una enfermedad autoinmunitaria. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la función de los macrófagos en un paciente que padece una infección. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la función de los macrófagos en un paciente que padece una infección.

(xiii) Método para promover la cicatrización de la herida

Otro aspecto de la invención proporciona un método para promover la cicatrización de la herida. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para promover la cicatrización de la herida. En ciertas modalidades, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para promover la cicatrización de la herida. En ciertas modalidades, la administración es mediante administración tópica.

(xiv) Tratamiento de defectos de la piel

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar defectos de la piel causados por la exposición a la radiación ultravioleta. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar defectos de la piel causados por la exposición a la radiación ultravioleta. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar defectos de la piel causados por la exposición a la radiación ultravioleta.

(xv) Método de modulación de la diferenciación de células madre

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento mediante la modulación de la diferenciación de células madre, tal como en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de cloruro de deuterio o una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la diferenciación de células madre, tal como en un paciente. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de cloruro de deuterio del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para modular la diferenciación de células madre, tal como en un paciente.

(xvi) Trastornos médicos adicionales

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en rechazo de trasplante, deterioro funcional del hígado, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue, neuropatía óptica hereditaria de Leber, distrofia miotónica, ototoxicidad, Enfermedad de Niemann Pick, atrofia óptica autosómica dominante, atrofia muscular bulbar espinal, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, paraplejía espástica hereditaria, síndrome MELAS, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD), sordera, resistencia a la insulina en un paciente que recibe hormona del crecimiento, y oftalmoplejía externa progresiva crónica con miopatía mitocondrial. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno.

(xvii) Prevención de trastornos médicos

La invención se refiere además a métodos para prevenir un trastorno médico en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para prevenir el trastorno médico. En ciertas modalidades, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para prevenir el trastorno médico. El trastorno médico puede ser uno o más de los trastornos médicos enumerados anteriormente, tales como un trastorno neurológico (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson), cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas o carcinoma hepatocelular), un trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular (por ejemplo, estrechamiento del stent en pacientes diabéticos, reinfarto en pacientes diabéticos o vasculopatía de aloinjerto cardíaco tras un trasplante de corazón), o un trastorno respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

(xviii) Usos médicos adicionales

La invención proporciona métodos para el uso de los compuestos de fórmula I-A y las formas sólidas descritas en la presente descripción para terapia que comprende medicina regenerativa. También se proporcionan en la presente descripción métodos para tratar un trastorno veterinario, tal como la laminitis. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, el compuesto de fórmula I-A como una sal de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno veterinario. En ciertos casos, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de clorhidrato del compuesto de fórmula I-A, por ejemplo, una forma de sal cristalina de clorhidrato descrita en la presente descripción, para tratar el trastorno veterinario.

En ciertas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I-A proporcionadas en la presente descripción se pueden administrar como único agente activo, o se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticamente activos (por ejemplo, una terapia de combinada).

Se contempla que las terapias combinadas descritas en la presente descripción pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de afecciones, enfermedades o trastornos particulares descritos en la presente descripción, y/o uno o más síntomas asociados con dichas afecciones, enfermedades o trastornos. Se contempla además que las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I-A proporcionadas en la presente descripción también pueden funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con un segundo agente terapéuticamente activo, y viceversa.

Uno o más segundos agentes terapéuticamente activos pueden usarse en los métodos y composiciones proporcionados en la presente descripción. En ciertos casos, uno o más segundos agentes terapéuticamente activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas

inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

La terapia de combinación puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A descrito en la presente descripción y un segundo agente terapéuticamente activo para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno descrito en la presente descripción (por ejemplo, un trastorno neurológico, un cáncer, un trastorno respiratorio, un trastorno metabólico, una hepatitis, una enfermedad cardiovascular, un trastorno inflamatorio o mediado por el sistema inmunológico, un trastorno dermatológico, una herida, un defecto de la piel, etc.).

El segundo agente terapéuticamente activo puede ser un agente útil para el tratamiento de un trastorno metabólico, dichos agentes terapéuticamente activos pueden incluir, pero no se limitan a, metformina, imeglimina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina o similares), una estatina (por ejemplo, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina o sus combinaciones), un activador de la AMPK, un agonista de la tiroidea- $\beta$ , agonista de la tiroidea un agonista del GLP-1, un agonista del GLP-2 o un inhibidor del SGLT2.

En ciertos casos, el segundo agente terapéuticamente activo es un agente diurético (por ejemplo, hidroclorotiazida).

En ciertos casos, el segundo agente terapéuticamente activo es un agente útil para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes o un trastorno inflamatorio. El segundo agente terapéuticamente activo puede ser un agente que limite la actividad del sistema renina-angiotensina, tal como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, un inhibidor de la ACE, tal como ramipril, captopril, enalapril o similares), un bloqueador de los receptores de angiotensina (por ejemplo, candesartán, losartán, olmesartán o similares), o un inhibidor de la renina. El segundo agente terapéutico puede limitar la hipertensión por medios alternativos, por ejemplo, un bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos o un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino).

En ciertos casos, el segundo agente terapéuticamente activo es un agonista de glucocorticoides. En ciertas modalidades, una terapia de combinación que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A descrito en la presente descripción y un agonista de glucocorticoide puede ser útil para el tratamiento de un trastorno inflamatorio, tal como la terapia para suprimir una respuesta inmune, prevenir el rechazo de trasplantes y tratar enfermedades autoinmunes. Los trastornos ilustrativos incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis por distrofia muscular, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de reacciones alérgicas agudas y rechazo de trasplantes.

Una terapia de combinación que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A descrito en la presente descripción y un segundo agente terapéuticamente activo que aumenta el cAMP o un agonista beta-adrenérgico puede ser útil en el tratamiento de una enfermedad renal. Los agonistas beta-adrenérgicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, un agonista beta-1-adrenérgico, un agonista beta-2-adrenérgico, un agonista beta-3-adrenérgico o sus combinaciones. En ciertos casos, el segundo agente terapéuticamente activo es noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegón, solabegón, isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

En ciertos casos, la terapia de combinación comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A descrito en la presente descripción y un segundo agente terapéuticamente activo útil en el tratamiento de un cáncer. Los segundos agentes terapéuticamente activos ilustrativos útiles para el tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, un agente alquilante, un antimetabolito (por ejemplo, una molécula que impide la síntesis de ADN y/o ARN), un agente antimicrotúbulos, un inhibidor de topoisomerasa, un antibiótico citotóxico, un inhibidor de la tirosina cinasa, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, una terapia de radiación antineoplásica o un modulador de la proteína de muerte programada-1 (PD-1) (por ejemplo, un inhibidor). El segundo agente terapéuticamente activo útil para el tratamiento de un cáncer es azacitidina, azatioprina, bleomicina, carboplatino, capecitabina, carmustina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxifludina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiaurea, idarrubicina, imatinib, lomustina, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, procarbazona, raloxifeno, tenipósido, temozolomida, tamoxifeno, toremifeno, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

En ciertos casos, el segundo agente terapéuticamente activo útil para el tratamiento de un cáncer es abraxano; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amrubicina; amsacrino; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracamida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefmgol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina;

5 cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; raloxifeno; citrato de raloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatm; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; herceptina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; ipropplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; lapatinib; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamycina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; portiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; romidepsina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; un tratamiento con células madre; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina, o sus combinaciones.

25 La administración de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I-A descrito en la presente descripción y el segundo agente terapéuticamente activo a un paciente puede ocurrir simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar al torrente sanguíneo) y de la enfermedad que se está tratando. Una vía de administración de los compuestos proporcionados en la presente descripción es oral. Las vías de administración de los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, documento Physicians' Desk Reference (60ª edición, 2006).

#### 35 Ejemplos

Para que la descripción descrita en la presente descripción pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en la presente descripción y no deben interpretarse en modo alguno como una limitación de su alcance.

#### 40 Ejemplo 1: Síntesis de la Sal de Tartrato de L-Dibenzoilo de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio

Las temperaturas de reacción se informan como temperaturas internas. Los intermediarios químicos, reactivos y solventes se obtuvieron de fuentes comerciales.

45 Filtración: Los productos sólidos se aislaron por filtración sobre un embudo Büchner de PTFE mediante el uso de papel de filtro MN 617 G (filtración rápida, sin fosfatos; ref: MN 494024) y MN640m (ref: MN 203015) (salvo que se indique de cualquier otra manera) y se lavaron con MeOD:D<sub>2</sub>O 1:1 (v/v) en un método de flujo tapón (porciones; 2x / 3x) (salvo que se indique de cualquier otra manera).

50 Secado: Tras la filtración, primero se secaron los sólidos al aire *en vacío* durante unas horas (3-4 h) y después se secaron (24-72 h) en una estufa de secado a 50 °C / 42 °C equipada con una bomba de vacío.

55 NMR: Los espectros <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz o superior. Los desplazamientos químicos se referenciaron a las señales residuales del solvente a δ 2,50 (DMSO-d<sub>6</sub>) con relación a TMS como patrón interno siempre que se aplicó.

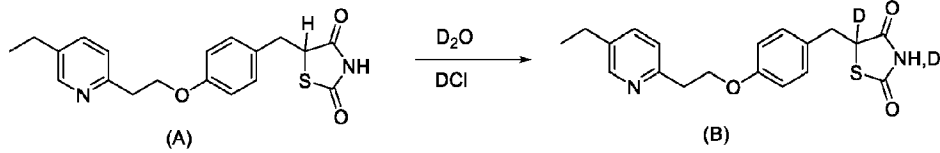
HPLC: Para la medición del %d.e./%e.e., todas las muestras se disolvieron en MeOH para formar una solución de 1 mg/ml.

60 HPLC para medición de identidad y pureza química: Las muestras se procesaron en una columna YMC triart C18 de 150 mm x 4,6 mm, 5 μm. La fase móvil fue un sistema de elución isocrático con NH<sub>4</sub>OAc:CH<sub>3</sub>CN 1:1 0,1 M más HOAc al 2 %. El régimen de flujo fue de 0,75 ml/min; el tiempo de ejecución 35 min; y la longitud de onda del detector 269 nm.

65 En los siguientes ejemplos, cuando se presentan detalles de una ejecución de ejemplo, las notas entre corchetes ([])

se usan para indicar cambios opcionales que no forman parte de la ejecución de ejemplo pero que podrían realizarse o se realizaron en otra ejecución.

Etapa 1: Preparación de Pioglitazona Racémica enriquecida con Deuterio (compuesto B)



La pioglitazona ·HCl (sal HCl del compuesto A) se disolvió en D<sub>2</sub>O a temperatura elevada. Después de agitar de 90 °C a 100 °C durante al menos 5 h, se añadió una pequeña cantidad de DCl y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de envejecer la suspensión durante unas horas a entre 15 °C y 25 °C, el producto se separó por filtración como sal DCl del compuesto B. Después de este primer ciclo, aproximadamente el 95 % del hidrógeno del centro quiral se había intercambiado por deuterio.

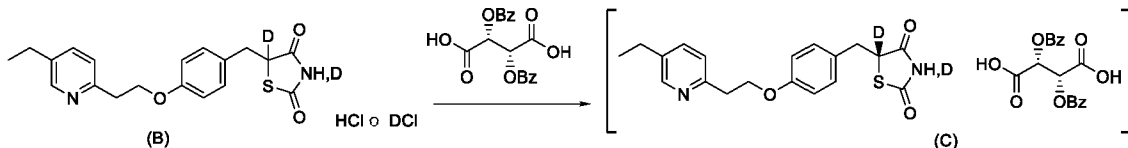
Si se deseaba, el producto crudo se sometía a un segundo ciclo del mismo tratamiento para aumentar aún más el grado de deuteración a 98+ % en el compuesto (B) según se determinaba por <sup>1</sup>H-NMR.

Ejemplo de ejecución:

1<sup>er</sup> ciclo de deuteración: Se cargaron 19,96 kg de pioglitazona (compuesto (A)) en un recipiente revestido de vidrio de 100 l. Luego, se cargaron 79,54 kg (71,86 l; 4,0 equivalentes p/p) de D<sub>2</sub>O en el mismo recipiente. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a aproximadamente 95 °C y se agitó a esa temperatura durante 5 h. [Las temperaturas pueden ser de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C (preferiblemente 95 °C) durante al menos 5 h. Una temperatura de 95 °C o menor conducirá a un grado de deuteración más bajo, mientras que temperaturas de aproximadamente 95 °C a aproximadamente 100 °C funcionaron mejor. Se probaron cantidades más bajas de D<sub>2</sub>O, pero la mezcla de reacción fue difícil de agitar con menos de 4 equivalentes p/p, y el aumento de la deuteración fue mínimo por encima de 5 equivalentes p/p. Se observó un aumento significativo en el grado de deuteración hasta 3 a 4 horas a temperatura elevada. Se observó una suspensión blanca delgada y se añadieron 0,13 kg (0,10 l, 0,005 equivalentes v/p) de DCl al 35 % en D<sub>2</sub>O y la línea de transferencia se enjuagó con aproximadamente 0,25 l D<sub>2</sub>O (0,0125 equivalentes v/p). La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 25 °C durante 240 min aproximadamente [el tiempo de enfriamiento es de al menos 3 h hasta una temperatura final de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C]. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante 13 h aproximadamente a 15 °C [el tiempo de retención es al menos 5 h de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. El sólido obtenido es más agitable y filtrable si se enfría durante 3 horas o más en lugar de sólo 1 hora]. El producto bruto se filtró en un filtro Nutsche de acero inoxidable de 140 L. El producto se lavó con 5,52 kg (4,99 l; 0,25 equivalentes v/p) de D<sub>2</sub>O. El producto crudo se secó por soplado en una corriente de nitrógeno durante aproximadamente 3 h [el tiempo de secado debe ser de al menos 1 h]. Se aisló el producto crudo húmedo y se utilizó una muestra control para <sup>1</sup>H-NMR. Luego, la muestra se sometió a una segunda ronda de deuteración para aumentar el contenido de deuterio. [Durante tres ensayos, en esta etapa se observó un % de deuteración en el centro quiral del 96,5 %, 97,2 % y 96,9 %].

Segundo ciclo de deuteración: La cantidad total de producto bruto húmedo se cargó en un recipiente. Luego, se cargaron 75,57 kg (68,26 l) de D<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 95 °C durante aproximadamente 5 h [el calentamiento puede ser a una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 100 °C (preferiblemente 95 °C) durante al menos 5 h]. Se observó una fina suspensión blanca. Luego, se añadieron 0,12 kg (0,09 l) de DCl en D<sub>2</sub>O al 35 % y la línea de transferencia se enjuagó con aproximadamente 0,25 l de D<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C durante 4 h [la rampa de enfriamiento debe ser de al menos 3 h hasta una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C]. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C durante 9 h [la agitación puede realizarse de 15 °C a 25 °C durante al menos 5 h]. Luego, el producto bruto se filtró en un filtro Nutsche de acero inoxidable de 140 l y se enjuagó con 5,52 kg (4,99 l) de D<sub>2</sub>O. La NMR de deuterio mostró más de 2 deuterios por molécula. El producto sal DCl del compuesto (B) (u opcionalmente una mezcla de HCl y sal DCl) se secó en un filtro Nutsche de acero inoxidable de 140 l al vacío a aproximadamente un máx. de 60 °C hasta que LOD (pérdida por secado) fue ≤ 2 % (aproximadamente 48 h) [La temperatura de secado no debe exceder un máximo de 60 °C].

Etapa 2: Preparación de la Sal de Tartrato de L-Dibenzoilo de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio (Compuesto (C))



La síntesis comenzó con la disolución del compuesto (B) o una sal del mismo y tartrato de L-dibenzoilo en una mezcla

de MeOD (metanol-d1) y D<sub>2</sub>O a temperatura elevada. Luego, la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 55 °C. Opcionalmente se añadieron cristales semilla (2 % o menos p/p con relación a (compuesto B)), seguido de una rampa de enfriamiento bastante lenta y un tiempo de envejecimiento prolongado. Finalmente, el producto compuesto (C) se separó por filtración, se lavó con una mezcla de MeOD y D<sub>2</sub>O y seco *en vacío*.

5

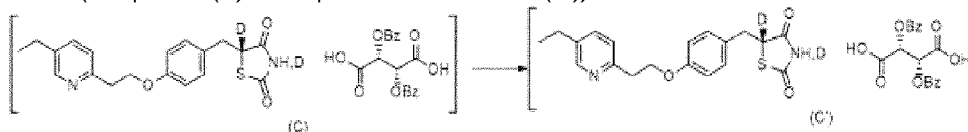
Ejemplo de ejecución:

Se cargaron 28,10 kg de sal DCI racémica de pioglitazona enriquecida con deuterio (compuesto (B)) en un recipiente de vidrio de 1000 l, seguido de 25,49 kg de ácido L,L-dibenzoiltartárico (1 equiv. molar) y 187,3 kg de MeOD (230,4 l; 6,67 equivalentes p/p) [Es posible utilizar 0,6 equivalentes molares de ácido L,L-dibenzoiltartárico, lo que da como resultado un rendimiento ligeramente inferior pero un % ee comparable]. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C (se alcanzaron 65 °C), y se añadieron 280,9 kg de D<sub>2</sub>O (253,7 l; 10,0 equivalentes p/p). La reacción se calentó de 70 °C a 80 °C (se alcanzaron 76 °C) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante al menos 30 minutos. Se obtuvo una solución casi transparente. Luego, la mezcla se enfrió a 55 °C durante 66 min [el tiempo de enfriamiento debe ser de al menos una hora a una temperatura de aproximadamente 52 °C a aproximadamente 58 °C]. Luego, la mezcla se agitó durante 2 h a 56 °C [la agitación puede realizarse durante al menos 2 horas a una temperatura de aproximadamente 52 °C a aproximadamente 58 °C], tiempo durante el cual se añadieron cristales de siembra (0,25 kg) del compuesto (C) [La siembra puede ser con cristales del compuesto (C) o (C')]. La suspensión se enfrió a 25 °C durante 7,5 horas [el tiempo de enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 28 °C debe ser de al menos 5 horas]. Luego, la suspensión se agitó durante 37 h [la agitación debería durar al menos 15 horas entre 22 °C y 28 °C].

El producto se filtró en una centrifuga de acero inoxidable y se lavó con una mezcla premezclada de D<sub>2</sub>O (13,38 kg; 12,08 l; 0,48 equivalentes p/p) y MeOD (9,82 kg; 12,08 l; 0,35 equivalentes p/p). El producto se secó por soplado en una corriente de nitrógeno durante al menos 1 h. Luego, el producto compuesto (C) se secó al vacío a una temperatura máxima de 60 °C en un secador de bandeja al vacío Hastelloy. La NMR de deuterio mostró aproximadamente 2 deuterios por molécula.

Etapa 3: Recristalización de la Sal de Tartrato de L-Dibenzoilo de Pioglitazona enriquecida con (R)-Deuterio enantioenriquecida (compuesto (C) a compuesto recristalizado (C'))

30



35

Ejemplo de ejecución:

Para preparar un derivado de sal de HCl: Se cargaron 46,88 kg de sal de tartrato de L-dibenzoilo de pioglitazona enriquecida con (R)-deuterio enantioenriquecida (compuesto (C)) en un recipiente de vidrio de 1000 l, seguido de 185,6 kg de MeOH (234,4 l; 4,0 equivalentes p/p), 55,0 kg de D<sub>2</sub>O (49,7 l; 1,17 equivalentes p/p) y 7,1 kg de DCI al 35 % en D<sub>2</sub>O (5,6 l; 0,15 equivalentes p/p). La mezcla de reacción se calentó de 60 °C a 70 °C (se alcanzaron 63 °C) y se añadieron 218,0 kg de D<sub>2</sub>O (196,9 l; 4,65 equivalentes p/p). La reacción se calentó de 70 °C a 80 °C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante al menos 30 minutos. Se obtuvo una solución casi transparente. Luego, la mezcla se enfrió a 55 °C durante 85 min. [El tiempo de enfriamiento debe ser de al menos una hora]. Luego, la mezcla se agitó a 55 °C durante 120 min y se añadieron cristales de siembra del (compuesto C') (0,14 kg) [la agitación puede realizarse a 52-58 °C durante al menos 2 horas, tiempo durante el cual los cristales de siembra del compuesto (C) o (C') podrían añadirse si se desea]. La suspensión se enfrió a 26 °C durante 10 h y 50 min [la rampa de enfriamiento de 22 °C a 28 °C debe durar al menos 5 horas]. Luego, la suspensión se agitó a 25 °C durante 34 h y 20 min [la suspensión se debe agitar durante al menos 15 horas a 22 °C a 28 °C].

50

El producto se filtró en una centrifuga de acero inoxidable y se lavó con una mezcla premezclada de D<sub>2</sub>O (17,1 kg; 15,5 l; 0,36 equivalentes p/p) y MeOD (12,3 kg; 15,5 l; 0,26 equivalentes p/p). El producto compuesto (C) se secó por soplado en una corriente de nitrógeno durante al menos 1 h. Luego, el producto se sometió a HPLC para medir la pureza óptica. Si la pureza óptica era adecuada (por encima del 91 %), el compuesto (C) se secó al vacío a una temperatura máxima de 60 °C en un secador de bandeja al vacío Hastelloy. En caso contrario, se realizó una segunda recristalización (ejemplo real: 93 % ee; no se realiza segunda recristalización). La NMR de deuterio mostró aproximadamente 2 deuterios por molécula.

Si fuera necesaria una segunda o más recristalizaciones, se puede repetir el procedimiento anterior y el material recristalizado se separa y se seca al vacío a una temperatura máxima de 60 °C en un secador de bandeja al vacío Hastelloy como se describió anteriormente.

Se debe señalar que los detalles que se proporcionan más abajo incluyen los procedimientos de ambas etapas b) y c).

65

Para preparar el derivado de la sal DCI: solo se requirió el uso de solventes deuterados.

## Ejemplo 2: Preparación y caracterización de la Sal DCI Cristalina de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio

5 278,5 g de la sal de tartrato de L-dibenzoilo de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio (como se preparó en el Ejemplo 1), 450 ml de MeOD y aproximadamente 38 % de DCI en D<sub>2</sub>O (36 g, 2,9 equivalentes) se calentó a 50 °C. La solución ligeramente turbia se filtró sobre un embudo Büchner (100 ml) equipado con un filtro de porcelana 1 y el filtrado se recalentó a 50 °C. Luego, se añadió acetato de etilo (1500 ml) en siete porciones (la temperatura bajó a 30 °C) y se dejó que la mezcla alcanzara los 20 °C. Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, se aisló la sal DCI cristalina de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio mediante filtración sobre un embudo Büchner (250 ml) 10 equipado con un filtro de porcelana-4. Después de lavar minuciosamente (en porciones) con acetato de etilo (5 x 250 ml), la torta húmeda aislada se secó durante toda la noche a 50 °C al vacío para obtener 44,6 g (Y = 89,9 %) de la sal de cloruro de deuterio como un material cristalino blanco. Se encontró que el exceso enantiomérico era del 97,1 % (HPLC) y el contenido de D en el centro quiral del 99,0 % (<sup>1</sup>H-NMR). Nota: Otras muestras sintetizadas mediante el uso exactamente del mismo proceso se analizaron mediante <sup>2</sup>H-NMR y el contenido de deuterio mediante <sup>2</sup>H-NMR 15 indicando aproximadamente 3 deuterios en la molécula (uno en el centro quiral, DCI y un deuterio en la posición NH intercambiable).

Método de HPLC quiral: Las muestras se procesaron en un Chiralpak IC de 250 mm x 4,6 mm, 3 µm o equivalente. La fase móvil fue un sistema de elución isocrático con hexano/IPA 70:30 (v/v). El régimen de flujo fue de 1,0 ml/min; el tiempo de ejecución 30 min; y la longitud de onda del detector 225 nm. 20

Método <sup>1</sup>H-NMR: Se disolvieron aproximadamente de 5 a 10 mg de muestra en DMSO D6 para el análisis de <sup>1</sup>H-NMR. El análisis de <sup>1</sup>H-NMR se realizó mediante el uso de un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz o superior.

## 25 Caracterización mediante Difracción de Polvo de rayos X

En la Figura 1A se proporciona un difractograma de polvo de rayos X de la sal cristalina de DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio. Los datos de difracción de polvo de rayos X se recopilaron mediante el uso de un difractómetro D8 Advance mediante el uso de radiación Cu K<sub>α1</sub> (1,54056 Å) con un monocromador de germanio a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C). Los escaneos del detector en un detector LynxEye de estado sólido se realizaron mediante el uso de 0,016° por paso, con una velocidad de escaneo de 5 segundos/paso. Las muestras se analizaron en tubos capilares de vidrio de 8 mm de largo con un diámetro exterior de 0,3 mm. Las características tabuladas del difractograma de polvo de rayos X en la Figura 1A se proporcionan más abajo en la Tabla 4, que enumera el ángulo de difracción 2θ, las distancias interplanares d y la intensidad relativa (expresada como porcentaje con respecto al pico más intenso). 30 35

Tabla 4 - Datos de difractograma de polvo de rayos X de la sal cristalina de cloruro de deuterio de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio

2θ (°)	valor d (Å)	Intensidad (%)
8,6	10,27	18
8,8	10,07	17
12,8	6,93	22
12,9	6,87	26
15,9	5,59	4
18,7	4,73	18
18,9	4,70	16
19,7	4,51	18
20,0	4,45	34
20,8	4,26	56
21,2	4,19	13
22,1	4,02	8
22,8	3,89	100
23,7	3,75	3
25,6	3,47	5
26,0	3,43	20
26,7	3,34	9
27,3	3,26	6
28,1	3,18	12
29,8	3,00	12
31,3	2,86	21
32,1	2,79	10
32,3	2,77	5
33,4	2,68	3
33,6	2,66	3

34,4	2,60	4
36,0	2,50	3

5 Como se muestra en la Figura 1B, se puede observar que el patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal de HCl de (R)-2H-pioglitazona (traza superior) no es idéntico al patrón de XRPD de la sal HCl de pioglitazona (traza inferior), mostrando en particular la duplicación de varios picos.

#### Caracterización mediante Difracción de rayos X de Monocristal

10 Los monocristales de la sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se analizaron mediante difracción de rayos X de monocristal. Los datos se recopilaron mediante el uso de un instrumento Nonius Kappa-CCD a 296 K.

15 La reducción de datos se realizó mediante el uso de HKL Scalepack (Otwinowski y Minor 1997) y los parámetros celulares se obtuvieron mediante el uso de Denzo y Scalepak (Otwinowski y Minor, 1997).

20 La estructura cristalina de la sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se resolvió mediante el uso de métodos directos mediante SHELXT-2014/7 (Sheldrick, G. M., 2015a). La estructura se refinó mediante refinamiento por matriz completa de mínimos cuadrados mediante el uso de SHELXL-2014/7 (Sheldrick, G. M., 2015b). Todos los átomos de H conectados al C se incluyeron en la geometría y se mantuvieron con parámetros térmicos fijos. Los átomos de H implicados en la red de enlaces de hidrógeno se encontraron en el mapa de diferencias de Fourier y se refinaron isotrópicamente.

25 Los parámetros de la celda unitaria de la sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio y los métodos de recogida de datos y refinamiento de la estructura se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 - Parámetros de la celda unitaria y métodos de recogida de datos y refinamiento de la estructura para la sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio

30	Fórmula empírica	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> D <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>
	peso de la fórmula	395,9
	T [K]	296(2) K
	λ [Å]	0,71073 Å
	Sistema cristalino	Monoclínico
35	Grupo espacial	P2 <sub>1</sub>
	Dimensiones de la celda unitaria	
	a [Å]	10,1319(9)
	b [Å]	9,4067(9)
	c [Å]	10,3231(6)
40	β [°]	94,397(3)
	V[Å <sup>3</sup> ]	980,98(14)
	Z	2
	D <sub>c</sub> [g/cm <sup>3</sup> ]	1,330
45	μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,322
	F(000)	412
	Tamaño del cristal [mm <sup>3</sup> ]	0,45 x 0,25 x 0,18
	intervalo θ para la recogida de datos [°]	2,7 → 32,6
	Reflexiones recogidas	11 335
50	Reflexiones independientes	6943 [R <sub>int</sub> = 0,0191]
	Completo. a θ = 25,242° [%]	98,7
	Corrección de absorción	Integración
	Transmisión máx. y mín.	0,958 y 0,877
	Datos/limitaciones/parámetros	6943 / 1 / 248
55	Bondad-del-ajuste en F <sup>2</sup>	1,030
	R <sub>1</sub> , wR <sub>2</sub> [ >2σ(I)]	0,0371, 0,0962
	R <sub>1</sub> , wR <sub>2</sub> (todos los datos)	0,0444, 0,1034
	Parámetro Flack	-0,013(18)
	Configuración absoluta	R
60	Mayor dif. entre pico y hoyo [e/Å <sup>3</sup> ]	0,191 y -0,252

#### Caracterización mediante Microscopía Óptica

65 En la Figura 2 se muestra una micrografía óptica de la sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio. Las micrografías ópticas se obtuvieron mediante el uso de un microscopio óptico Leica DM 2500M. Los cristales exhibían formas cristalinas tanto hexagonales como en forma de varilla.

## Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido.

5 En la Figura 3 se proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio. Los datos de la DSC se recopilaron mediante el uso de un sistema DSC3+ STARe de flujo térmico. Las muestras (~2 mg) se sellaron en recipientes de aluminio estándar de 40 µl, se agujerearon y se calentaron en el DSC de 25 °C a 300 °C, a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Durante la medición, se usó gas N<sub>2</sub> seco a un régimen de flujo de 50 ml/min para purgar la cámara de muestras. La curva DSC mostró un evento endotérmico, correspondiente a la fusión de la forma de sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio, con valores de inicio y pico a aproximadamente 191 °C y aproximadamente 202 °C, respectivamente.

## Caracterización mediante Análisis Termogravimétrico y Espectrometría de Masas Gravimétrica Térmica

15 Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) y de la espectrometría de masas gravimétrica térmica (TGMS) de la forma de sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se proporcionan en la Figura 4A y la Figura 4B, respectivamente. Los datos de TGA se recopilaron mediante el uso de un sistema TGA/DSC 3+ STARe (Mettler-Toledo GmbH, Suiza) calibrado para la temperatura mediante el uso de muestras de indio y aluminio. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio de 100 µl y se sellaron. Se perforaron los sellos y los crisoles se calentaron de 25 °C a 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C. Durante la medición se usó N<sub>2</sub> seco para la purga. Los volátiles producidos por las muestras TGA al calentarse se analizaron mediante un espectrómetro de masas Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, Alemania). Los datos de TGA y TGMS mostraron que la forma de sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio es anhidra, con una pérdida de masa del 0,07 % entre 40 °C y 170 °C, y que la descomposición térmica ocurrió por encima de 190 °C.

## 25 Caracterización por Espectroscopia de NMR

Los espectros <sup>1</sup>H-NMR para la forma de sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se recopilaron a temperatura ambiente en un instrumento Bruker de 500 MHz mediante el uso de secuencias de pulsos estándar. Muestras de la forma de sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se disolvieron en DMSO-*d*<sub>6</sub>. Los desplazamientos químicos <sup>1</sup>H-NMR (ppm) para la forma de sal cristalina DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio fueron los siguientes: 1,25 (t, 3H), 2,79 (q, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,83 - 6,93 (m, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 7,94 (br d, 1H), 8,37 (br d, 1H), 8,66 - 8,80 (m, 1H), 12,04 (s, 1H). En la Figura 5 se proporciona un espectro representativo de <sup>1</sup>H-NMR de la sal cristalina DCI.

## 35 Ejemplo 3: Preparación y caracterización de la forma de Sal Cristalina de HCl de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio

Se calentaron a 40 °C 2,2 g de sal de tartrato de L-dibenzoilo de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio (como se preparó en el Ejemplo 1), 11 ml de MeOH y HCl al 37 % en H<sub>2</sub>O (0,308 g, 2,9 equiv.). Subsecuentemente, se añadieron 40 ml de acetato de etilo a la solución ligeramente turbia y la mezcla se dejó enfriar hasta 20 °C. Después de agitar durante 2 horas a esta temperatura, la forma de sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se aisló mediante filtración (embudo Büchner P-4 con papel de filtro) y se lavó minuciosamente con acetato de etilo (5 x 20 ml). Después de secar durante toda la noche a 50 °C *en vacío* se obtuvieron 1,1 g (Y = 90,9 %) de material cristalino blanco. Se encontró que el exceso enantiomérico era de 97,2 % (HPLC) y el contenido de D >98 % (<sup>1</sup>H-NMR). Nota: El contenido de deuterio mediante <sup>2</sup>H-NMR indicó aproximadamente 1 deuterio en la molécula que se confirmó que estaba en el centro quiral mediante <sup>1</sup>H-NMR.

Método de HPLC quiral: Las muestras se procesaron en un Chiralpak IC de 250 mm x 4,6 mm, 3 µm o equivalente. La fase móvil fue un sistema de elución isocrático con hexano/IPA 70:30 (v/v). El régimen de flujo fue de 1,0 ml/min; el tiempo de ejecución 30 min; y la longitud de onda del detector 225 nm

Método <sup>1</sup>H-NMR: Se disolvieron aproximadamente de 5 a 10 mg de muestra en DMSO D6 para el análisis de <sup>1</sup>H-NMR. El análisis de <sup>1</sup>H-NMR se realizó mediante el uso de un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz o superior.

## 55 Caracterización mediante difracción de polvo de rayos X.

En la figura 6 se proporciona un difractograma de polvo de rayos X de la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio. Los datos de difracción de polvo de rayos X se recopilaron como se describió en el Ejemplo 2. Las características tabuladas del difractograma de polvo de rayos X en la Figura 6 se proporcionan más abajo en la Tabla 6, que enumera el ángulo de difracción 2θ, las distancias interplanares d y la intensidad relativa (expresada como porcentaje con respecto al pico más intenso).

Tabla 6 - Datos de difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina de la sal HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio

2θ (°)	valor d (Å)	Intensidad (%)
8,6	10,27	32

	8,8	10,08	31
	12,8	6,93	30
	12,9	6,87	27
5	15,9	5,59	6
	18,7	4,73	25
	18,9	4,70	12
	19,7	4,51	29
	20,0	4,45	80
10	20,8	4,26	50
	21,2	4,19	18
	22,1	4,02	14
	22,8	3,89	100
	23,7	3,75	4
15	25,6	3,47	6
	26,0	3,43	36
	26,7	3,34	9
	27,3	3,26	15
	28,1	3,17	30
20	29,8	3,00	9
	31,3	2,86	19
	32,1	2,79	13
	32,3	2,77	7
	33,4	2,68	3
25	33,6	2,66	3
	34,4	2,61	5
	36,0	2,50	5

#### 30 Caracterización mediante Microscopía Óptica

En la Figura 7 se muestra una micrografía óptica de la sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio. Las micrografías ópticas se obtuvieron mediante el uso de un microscopio óptico Leica DM 2500M. Los cristales exhibían formas cristalinas tanto hexagonales como en forma de varilla.

#### 35 Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido

En la Figura 8 se proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio. Los datos de la DSC se recopilaron mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 2. La curva DSC mostró un evento endotérmico, correspondiente a la fusión de la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio, con valores de inicio y pico a aproximadamente 190 °C y aproximadamente 200 °C, respectivamente.

#### 45 Caracterización mediante Análisis Termogravimétrico/Análisis Térmico Diferencial Simultáneo y Espectrometría de Masas Gravimétrica Térmica

Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) y de la espectrometría de masas gravimétrica térmica (TGMS) para la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se proporcionan en la Figura 9A y la Figura 9B, respectivamente. Los datos de TGA y TGMS se recopilaron mediante el uso de los métodos descritos en el Ejemplo 2. Los datos de TGA y TGMS mostraron que la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio es anhidra, con una pérdida de masa del 0,2 % entre 40 °C y 180 °C, y que la descomposición térmica ocurrió por encima de 220 °C.

#### Caracterización por Espectroscopia de NMR

55 Los espectros <sup>1</sup>H-NMR para la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se recopilaron como se describió en el Ejemplo 2. Muestras de la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio se disolvieron en DMSO-d<sub>6</sub>. Los desplazamientos químicos <sup>1</sup>H-NMR (ppm) para la forma de sal cristalina de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio fueron los siguientes: 1,25 (t, 3H), 2,79 (q, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 4,38 (t, 2H), 6,83 - 6,93 (m, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 7,94 (br d, 1H), 8,37 (br d, 1H), 8,66 - 8,80 (m, 1H), 12,04 (s, 1H). En la figura 10 se proporciona un espectro representativo de <sup>1</sup>H-NMR de la sal cristalina de HCl.

65 Ejemplo 4: Preparación y caracterización de la Forma Cristalina de Base Libre de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio

La forma de base libre de R-pioglitazona enriquecida con deuterio se preparó mediante la incubación de la sal cristalina DCI de R-pioglitazona enriquecida con deuterio del Ejemplo 2 en agua a 50 °C durante 2 semanas.

5 Se determinó que el acceso enantiomérico, medido por HPLC, era del 43 %. El método de HPLC usado se describe en los Ejemplos 2 y 3.

Se determinó que el contenido de D en el centro quiral, medido por <sup>1</sup>H-NMR, era de aproximadamente el 66 %. El método <sup>1</sup>H-NMR usado se describe en los Ejemplos 2 y 3.

10 Caracterización mediante Difracción de Polvo de rayos X

En la Figura 11 se proporciona un difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina de base libre de R-pioglitazona enriquecida con deuterio. Los datos de difracción de polvo de rayos X se recopilaron como se describió en el Ejemplo 2. Los picos de difracción representativos del difractograma de polvo de rayos X en la Figura 11, expresados en términos de ángulo de difracción (2θ), se proporcionan más abajo en la Tabla 7.

Tabla 7 - Datos de difractograma de polvo de rayos X de la forma cristalina de base libre de R-pioglitazona enriquecida con deuterio

	2θ (°)
20	6,2
	7,8
	8,6
	8,8
25	9,2
	10,3
	12,4
	12,9
	15,1
30	15,6
	16,3
	18,6
	19,6
35	20,0
	20,8
	21,4
	22,6
	22,8
	24,0
40	25,0
	25,6
	26,4
	26,9
45	27,4
	28,1
	29,1
	29,5
	31,1

50 Caracterización por Calorimetría Diferencial de Barrido

En la figura 12 se proporciona una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina de base libre de R-pioglitazona enriquecida con deuterio. Los datos de la DSC se recopilaron mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 2. La curva DSC mostró un evento endotérmico, correspondiente a la fusión de la forma cristalina de base libre de R-pioglitazona enriquecida con deuterio, con valores de inicio y pico a aproximadamente 174 °C y aproximadamente 178 °C, respectivamente.

60 Caracterización mediante Análisis Termogravimétrico/Análisis Térmico Diferencial Simultáneo y Espectrometría de Masas Gravimétrica Térmica

Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) y de la espectrometría de masas gravimétrica térmica (TGMS) para la forma cristalina de base libre de R-pioglitazona enriquecida con deuterio se proporcionan en la Figura 13A y la Figura 13B, respectivamente. Los datos de TGA y TGMS se recopilaron mediante el uso de los métodos descritos en el Ejemplo 2. Los datos de TGA y TGMS mostraron que la forma cristalina de base libre de la R-pioglitazona enriquecida con deuterio es anhidra y que la descomposición térmica ocurrió por encima de 160 °C.

## Caracterización por Espectroscopia de NMR

Los espectros  $^1\text{H-NMR}$  para la forma cristalina de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio se recopilaron como se describió en el Ejemplo 2. Muestras de la forma cristalina de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio se disolvieron en  $\text{DMSO-}d_6$ . Los desplazamientos químicos  $^1\text{H-NMR}$  (ppm) para la forma cristalina de base libre de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio fueron los siguientes: 1,20 (t, 3H), 2,56 - 2,70 (m, 2H), 3,06 (d, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,24 - 3,33 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,88 (dd, 1H), 6,80 - 6,93 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (br d, 1H), 7,66 (br d, 1H), 8,41 (s, 1H), 12,03 (s, 1H).

Ejemplo 5: Solubilidad de las Sales Cristalinas de DCI y HCl de (*R*)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio en varios solventes orgánicos

La sal cristalina DCI de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio: se prepararon suspensiones del material cristalino en etanol, metanol, 3-pentanona, 2-propanol, DMSO, éter metílico de *tert*-butilo, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, acetona, agua, tetrahidrofurano y cloroformo y se incubaron durante 24 horas a temperatura ambiente (de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C). Luego, se tomaron alícuotas del licor madre de cada suspensión y se analizaron mediante HPLC para determinar la concentración de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio en los diferentes solventes. Los métodos de HPLC se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Método HPLC

Sistema HPLC:			
Instrumento:	Agilent 1200		
Detector 1:	DAD fijado en 265 nm		
Detector 2:	HP1100 LC/MSD en modo de escaneo positivo		
Condiciones de HPLC:			
Temp. del muestreador automático:	15 °C		
Columna:	Waters Sunfire C18 (100 x 4,6 mm; 3,5 $\mu\text{m}$ )		
Temp. de la columna:	35 °C		
Celda de flujo:	trayectoria de 10 mm		
Gradiente:	Fase móvil A:	acetato de amonio 10 mM	
	Fase móvil B:	acetonitrilo grado LC/MS	
Flujo:	1,0 ml/min		
Gradiente:	Tiempo [min]:	Eluyente A:	Eluyente B:
	0	90 %	10 %
	1	90 %	10 %
	6	10 %	90 %
	9	10 %	90 %
	12	90 %	10 %
Tiempo de ejecución:	13 min		
Muestra:			
Concentración:	ca. 1 mg/ml		
Solvente:	Acetato de amonio 10 mM:acetonitrilo (50:50 v/v)		
Volumen de inyección:	5 $\mu\text{l}$		
Tiempo de retención:	6,2 min		

Sal cristalina de HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio: Pruebas cualitativas: (i) Se añadieron aproximadamente 5 mg de la sal cristalina de HCl a 1 ml de cada disolvente (DMSO, N,N-dimetilformamida, metanol, agua, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo, tolueno y diclorometano); (ii) luego las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente (de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C) durante 5-10 minutos; (iii) luego se inspeccionaron visualmente las mezclas para determinar si la sal cristalina de HCl se había disuelto completamente; (iv) si la sal cristalina de HCl no se había disuelto completamente, se añadió más solvente hasta que se produjo la disolución completa. Pruebas cuantitativas: (i) Se añadieron 100 mg de sal cristalina de HCl a 4 vol. de cada solvente (0,4 ml) dimetilformamida, metanol y DMSO; (ii) luego las mezclas resultantes se agitaron a temperatura ambiente (de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C) durante 5-10 minutos; (iii) luego se inspeccionaron visualmente las mezclas para determinar si la sal cristalina de HCl se había disuelto completamente; (iv) si la sal cristalina de HCl no se había disuelto completamente, se añadió más solvente hasta que se produjo la disolución completa.

Luego, se calcularon las solubilidades mediante el uso de la cantidad total de sal cristalina de HCl y solvente usado para cada solvente.

Los datos de solubilidad de las sales cristalinas de DCI y HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio en diversos solventes orgánicos se muestran en la Tabla 9 y la Tabla 10, respectivamente.

Tabla 9. Solubilidad de la forma cristalina de sal DCI de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio en diversos solventes orgánicos

Solvente	Solubilidad (mg/ml)
DMSO	225,9
N,N-dimetilformamida	46,4
Metanol	45,0
Agua	7,7
Etanol	4,4
Cloroformo	2,0
Tetrahidrofurano	1,8
3-pentanona	0,5
2-propanol	0,5
Acetona	0,5
éter metílico de <i>terc</i> -butilo	< 0,1
Acetato de etilo	< 0,1

Tabla 10. Solubilidad de la forma cristalina de sal HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio en diversos solventes orgánicos

Solvente	Solubilidad (mg/ml)
DMSO	>50
N,N-dimetilformamida	~ 50
Metanol	~ 50
Acetato de etilo	< 5-10
Etanol	< 5-10
Tolueno	< 5-10
Tetrahidrofurano	< 5 - 10
Diclorometano	< 5-10
Agua	< 5 - 10

Ejemplo 6: Efecto del pH en la solubilidad de las Sales Cristalinas de DCI y HCl de (*R*)-Pioglitazona enriquecidas con Deuterio y Pioglitazona HCl Cristalina

Los perfiles de solubilidad dependientes del pH de la forma de sal cristalina DCI de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio y de la pioglitazona HCl cristalina se determinaron a temperatura ambiente (de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C) en el intervalo de pH de 0,3 a 7,6. Para la forma de sal cristalina de HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio, el perfil de solubilidad dependiente del pH se midió a temperatura ambiente (de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C) en el intervalo de pH de 0,3 a 3,5.

Para la forma de sal cristalina DCI de pioglitazona enriquecida con deuterio, el perfil de solubilidad dependiente del pH se midió a temperatura ambiente (de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C) en el intervalo de pH de 0,7-3,5.

Se prepararon suspensiones de las tres formas cristalinas en agua o soluciones tampón USP. El pH de las suspensiones se ajustó mediante la adición de HCl 0,1 M o NaOH 0,1 M. Para la preparación de suspensiones con un pH de 0,5 o inferior, el pH se ajustó mediante el uso de HCl 1 M.

Luego, se dejó que las suspensiones se equilibraran a temperatura ambiente (de aproximadamente 21 °C a aproximadamente 23 °C) durante 48 horas. Después de equilibrarse, las fases sólidas se separaron de las fases líquidas mediante centrifugación, posteriormente se secaron y luego se analizaron mediante XRPD. La concentración de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio o pioglitazona en las fases líquidas (licores madres) se determinó mediante HPLC (ver el método de HPLC descrito en el Ejemplo 5).

Los datos de solubilidad recopilados para las cuatro formas cristalinas se muestran en la Tabla 11 y en la Figura 14 se presenta una superposición de los perfiles de solubilidad dependientes del pH de las formas de sal cristalina de DCI y HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio, la forma de sal cristalina DCI de pioglitazona enriquecida con deuterio y pioglitazona HCl cristalina.

Las sales cristalinas de DCI y HCl de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio exhibió un perfil de solubilidad dependiente del pH similar: la solubilidad fue mayor a valores de pH muy bajos - 0,4 -1,4, la solubilidad máxima se alcanzó a pH 1,4 (4,54 mg/ml y 5,25 mg/ml para las sales DCI y HCl, respectivamente). Se observó una disminución de la solubilidad al aumentar posteriormente el pH. A pH 1,6, la solubilidad disminuyó a 2,58 mg/ml para la sal cristalina DCI de (*R*)-pioglitazona enriquecida con deuterio, y a 3,47 mg/ml para la sal cristalina de HCl de (*R*)-pioglitazona. A valores de pH de 2,4 y 3,0, la disminución observada en la solubilidad fue más significativa (0,39 mg/ml y 0,20 mg/ml para las sales DCI y HCl, respectivamente). Se observó que ambas sales eran prácticamente insolubles por encima de pH 4.

Por el contrario, se determinó que la solubilidad máxima de pioglitazona HCl era 4,00 mg/ml a pH 0,7. Se encontró que la solubilidad de pioglitazona HCl disminuía a medida que aumentaba el pH de la solución: pH 0,6 - 2,88 mg/ml y pH 1,2 - 0,67 mg/ml. Se observaron disminuciones adicionales en la solubilidad a valores de pH más altos. Se observó que la pioglitazona HCl era prácticamente insoluble a valores de pH superiores a 3. La forma de sal cristalina DCI de pioglitazona enriquecida con deuterio presenta un comportamiento similar al de la pioglitazona HCl.

Para las cuatro formas sólidas, en el intervalo de pH de 0,3 - 0,8 no se observaron cambios en la forma sólida después del equilibrio. En el intervalo de pH de 1,2 - 1,4, se observó que las tres formas sólidas se convertían parcial o completamente en la forma de base libre respectiva.

Tabla 11. Datos de solubilidad dependiente del pH para las formas cristalina de sal DCI y HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio y pioglitazona HCl cristalina

Solvente	pH de la Suspensión Inicial	pH después de la Adición de Ácido/Base	pH del Licor Madre Filtrado	Solubilidad (mg/ml)	Fase Sólida después del Equilibrio
Sal de DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio					
Agua	-	0,3	0,4	1,60	sal DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,4	0,5	0,6	3,01	sal DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	-	0,8	0,8	3,30	sal DCI de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,5	1,2	1,4	4,54	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,4	1,5	1,6	2,58	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,4	2,5	2,4	0,39	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,6	3,1	3,7	0,05	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Tampón acetato	2,0	4,5	4,4	< 0,05	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,5	5,5	6,8	< 0,05	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Tampón fosfato	2,3	6,6	6,5	< 0,05	(R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Tampón fosfato	6,5	7,6	7,4	< 0,05	base libre de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio					
Agua	1,6	0,3	0,5	2,33 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,5	0,3	0,5	2,33 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,5	0,5	0,5	2,33 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,6	0,5	0,6	2,60	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	-	0,3	0,7	3,27 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,4	0,5	0,7	3,27 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	-	0,8	0,8	3,77 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,4	0,8	0,8	3,77 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,5	0,8	0,8	3,77 <sup>a</sup>	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,3	1,3	1,4	5,25	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,5	1,5	1,6	3,47	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
Agua	1,6	2,5	3,0	0,20	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio

	Agua	1,6	3,6	5,7	< 0,05	sal de HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio
	Sal de HCl de pioglitazona					
5	Agua	1,3	0,5	0,6	2,88	sal de HCl de pioglitazona
	Agua	-	0,3	0,7	4,00 <sup>a</sup>	sal de HCl de pioglitazona
	Agua	-	0,8	0,7	4,00 <sup>a</sup>	sal de HCl de pioglitazona
	Agua	1,2	1,2	1,2	0,67	sal de HCl de pioglitazona + base libre de pioglitazona
10	Agua	1,3	1,5	1,6	0,44	sal de HCl de pioglitazona + base libre de pioglitazona
	Agua	1,2	2,5	3,0	0,03	base libre de pioglitazona
	Agua	1,2	3,5	4,6	< 0,03	base libre de pioglitazona
15	Tampón acetato	1,8	4,5	4,5	< 0,03	base libre de pioglitazona
	Agua	1,2	5,5	5,6	< 0,03	base libre de pioglitazona
	Tampón fosfato	2,0	6,6	6,6	< 0,03	base libre de pioglitazona
20	Tampón fosfato	6,0	7,6	7,6	< 0,03	base libre de pioglitazona
	Forma cristalina de sal DCI de pioglitazona enriquecida con deuterio					
	Agua	1,4-1,5	0,7	0,7	5,24	sal de HCl de pioglitazona enriquecida con deuterio
25	Agua	1,4-1,5	1,0	0,9	2,49	sal de HCl de pioglitazona enriquecida con deuterio + base libre de pioglitazona enriquecida con deuterio
30	Agua	1,4-1,5	1,2	1,1	1,63	sal de HCl de pioglitazona enriquecida con deuterio + base libre de pioglitazona enriquecida con deuterio
	Agua	1,4-1,5	1,5	1,6	0,42	base libre de pioglitazona enriquecida con deuterio.
35	Agua	1,4-1,5-	3,0	3,1	<0,03	base libre de pioglitazona enriquecida con deuterio
	Agua	1,4-1,5	4,5	4,8	<0,03	base libre de pioglitazona enriquecida con deuterio
	<sup>a</sup> Valor de solubilidad promedio.					

40 Ejemplo 7: Determinación de la distribución del tamaño de partículas para las Sales Cristalinas de DCI y HCl de (R)-Pioglitazona enriquecidas con Deuterio

45 La distribución del tamaño de partícula de las sales cristalinas de DCI y HCl de (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio preparadas mediante el uso de los métodos descritos en los Ejemplos 2 y 3, respectivamente, se midió mediante el uso de un método de difracción láser. Se humedecieron y dispersaron muestras de las sales cristalinas de DCI y HCl (100 mg - 200 mg) en 30 ml de heptano. Los detalles experimentales son dados en la Tabla 12.

50 Las distribuciones representativas del tamaño de partícula para el HCl (antes y después de la molienda) y las sales DCI se indican en la Tabla 13.

La sal cristalina de HCl se molió mediante el uso de un sistema de molino de chorro de aire fluidizado o equivalente.

Tabla 12. Análisis de la distribución del tamaño de partícula - Método de difracción láser

55	Materiales y equipamiento usado	
	Equipamiento:	Beckman Coulter LS 13320
	Dispersante:	Heptano y dispersante tipo Span 80 (2 gotas) si es necesario
	Parámetros operativos:	
60	Modelo óptico:	Aproximación de Fraunhofer
	Índice de refracción del dispersante:	1,39
	Medidas:	
	Tiempo de medición:	10-30 segundos
	Velocidad de agitación:	50 ± 2 %
65	Tiempo de medición del fondo:	30 segundos
	Intervalo de oscurecimiento:	1 - 25 %

Tabla 13. Distribuciones representativas del tamaño de partícula de las sales cristalinas de DCI y HCl de (R)-Pioglitazona enriquecida con deuterio

Sal cristalina de DCI	D10 = 64 µm D50 = 211 µm D90 = 662 µm	
Sal cristalina de HCl	Antes de la molienda D10 = 97 µm D50 = 323 µm D90 = 792 µm	Después de la molienda D10 = 27 µm D50 = 139 µm D90 = 441 µm

Ejemplo 8: Un estudio para evaluar el impacto en la procesabilidad de las distribuciones de tamaño de partícula de la Sal Cristalina de HCl de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio (API)

El estudio se realizó con comprimidos PXL065 de 15 mg de concentración.

Tabla 14. Distribución del tamaño de partícula de 3 lotes micronizados de PXL065 usados en el estudio:

	d10	d50	d90
Lote #1 con D90 <10 µm	1 µm	3 µm	7 µm
Lote #2 con D90 <20 µm	1 µm	6 µm	18 µm
Lote #3 con D90 <100 µm	2 µm	17 µm	57 µm

El comprimido incluye 15 mg de PXL065, así como también lactosa, carmelosa de calcio, hiprolosa y estearato de magnesio. El proceso de fabricación implica las etapas de mezcla, lubricación y compresión. Las distribuciones de tamaño de partículas de los 3 lotes se muestran en la Tabla 14.

Fluidez

La mezcla fabricada con API con D90<10 µm es más pegajosa.

Uniformidad de la mezcla

Tabla 15: Uniformidad de la mezcla

Lote	Antes de la lubricación	Después de la lubricación
LF21026 (D90<10 µm)	96,2 % (SD=0,6)	96,2 % (SD=4,5)
LF21027 (D90<20 µm)	98,4 % (SD=0,7)	99,6 % (SD=0,5)
LF21028 (D90<100 µm)	99,1 % (SD=0,8)	100,1 % (SD=0,5)

Conclusión:

La uniformidad de la mezcla (que se muestra en la Tabla 15) cumple (criterios de aceptación = 90-110 %) para los tres lotes. Sin embargo, se obtiene un valor de uniformidad más bajo para mezclas fabricadas con API con D90<10 µm. Es posible que se hayan producido algunas pérdidas durante la fabricación debido a la adherencia del API.

Los valores medios de uniformidad del contenido son <97 % para el lote LF21026, mientras que son >97 % para los lotes LF21027 y LF21028, lo que es consistente con los resultados de uniformidad de la mezcla.

Estudio Extensométrico

Objetivo: evaluar la evolución de la dureza del comprimido (Atributos Críticos de Calidad = CQA) en dependencia de la fuerza y velocidad de compresión. La dureza del comprimido se muestra en la Tabla 16.

Conclusiones

Como se muestra en la Figura 15, cuanto menor es la PSD del API, menor es la dureza máxima. La dureza del comprimido no se especifica y se analiza para obtener información en el momento de la liberación.

Como se muestra en la Figura 16, los comprimidos producidos a partir de la mezcla con API con D90 <10 µm se ven más afectadas por la variación de la velocidad de formación de tabletas.

Tabla 16 -Dureza del comprimido en Newtons

LF21026 <10 µm		LF21027 <20 µm		LF21028 <100 µm	
Tiempo de permanencia (ms) 25 rpm	41	Tiempo de permanencia (ms) 25 rpm	39	Tiempo de permanencia (ms) 25 rpm	38
Tiempo de permanencia	10	Tiempo de permanencia	8	Tiempo de permanencia	8

(ms) 50 rpm		(ms) 50 rpm		(ms) 50 rpm	
Tiempo de permanencia (ms) 100 rpm	4	Tiempo de permanencia (ms) 100 rpm	4	Tiempo de permanencia (ms) 100 rpm	4

5 Ejemplo 9. Estudio Farmacocinético (PK) en perros

El objetivo del estudio fue evaluar y comparar los perfiles farmacocinéticos de los (R)- y (S)-enantiómeros de pioglitazona (PXL064 y PXL065) enriquecidos con deuterio con los de pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL061) después de una administración única por vía oral (cápsula). Los 3 perros machos Beagle se mantuvieron en ayunas antes de la dosificación. Luego, todos los fármacos de prueba se administraron por vía oral mediante el uso de API en una cápsula. El esquema de dosificación se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17 Administración de fármacos de prueba para el estudio farmacocinético en perros

Día	Administración	Dosis (mg/kg)
1	PXL065	5
4	PXL064	5
8	PXL061	10

Los alimentos se administraron no antes de una hora después de la administración de la dosis en los días de tratamiento. Cada administración estuvo separada por un período de lavado de al menos 2 días. La extracción de sangre se realizó para analizar las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva (AUC) de la cuantificación de d-R-pioglitazona, d-S-pioglitazona, h-R-pioglitazona y h-S-pioglitazona en: Predosis (justo antes de la dosificación) y luego T 0,25 h, T 0,5 h, T 1 h, T 2 h, T 4 h, T 8 h, T 12 h y T 24 h después de la dosificación.

Tabla 18. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios de pioglitazona total y enantiómeros de pioglitazona después de la administración oral única de PXL065, PXL064, PXL061 o pioglitazona en perros

		T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	T <sub>1/2z</sub> (h)
PXL065	Total de R-pio	1 [1-12]	1330 ± 676	5770 ± 2500	1,43 <sup>a</sup> (1,42;1,43)
	Total de S-pio	2 [2-12]	227 ± 56,7	1240 ± 665	1,62 <sup>a</sup> (1,58 ;1,65)
	Pio total	1 [1-12]	1520 ± 696	7000 ± 3150	1,46 <sup>a</sup> (1,45 ;1,56)
PXL064	Total de R-pio	2 [2-2]	54,0 ± 48,9	203 ± 169	1,91 <sup>a</sup> (1,55 ;2,26)
	Total de S-pio	2 [0,5-2]	538 ± 391	1200 ± 852	1,75 ± 1,20
	Pio Total	2 [1-2]	588 ± 441	1410 ± 1020	1,73 ± 0,949
PXL061	Total de R-pio	1 [0,5-2]	638 ± 849	2650 ± 3690	2,78 ± 0,669
	Total de S-pio	1 [0,25-2]	683 ± 844	2150 ± 3090	3,61 ± 1,32
	Pio Total	1 [0,25-2]	1310 ± 1700	4800 ± 6780	4,03 ± 1,75

AUC<sub>0-24</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 0 a 24 horas; C<sub>máx</sub> = concentración plasmática máxima; pio = pioglitazona; SD = desviación estándar; t<sub>1/2z</sub> = vida media de la fase de eliminación terminal; t<sub>máx</sub> = tiempo hasta la concentración plasmática máxima

Nota: La tabla muestra la exposición a la pioglitazona total (suma de los (R)- y (S)-enantiómeros deuterados y protonados de pioglitazona),

Nota: A menos que se indique de cualquier otra manera, los datos se presentan como valores medios ± SD, excepto t<sub>máx</sub>, que se presenta como valores medianos [mínimo, máximo].

Nota: Los datos se muestran para n=3, a menos que se indique de cualquier otra manera.

a Datos se presentan para n=2, en lugar de n=3. Los datos se presentan como media (valores de animales individuales).

Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios se muestran en la Tabla 18, y las exposiciones plasmáticas y la biodisponibilidad relativa se muestran en la Tabla 19.

Los perfiles PK plasmáticos a lo largo del tiempo se muestran en las Figuras 17-19.

Tabla 19. Exposición plasmática (AUC<sub>0-24</sub>) de pioglitazona total en perros y biodisponibilidad relativa de la (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL065) y (S)-pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL064) en comparación con la pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL061)

Pioglitazona total	Animal núm.	PXL065 5 mg/kg	PXL064 5 mg/kg	PXL061 10 mg/kg
AUC <sub>0-24</sub> (ng.h/ml)	1001	3904	1034	12 617
	1002	6904	2561	684
	1003	10 193	625	1084
	Media	7000	1410	4800
F <sub>rel</sub> vs PXL061	1001	0,619	0,164	1
	1002	20,2	7,48	1
	1003	18,8	1,15	1

	Media Geo	6,17	1,12	1
AUC <sub>0-24</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo de 0 a 24 horas; Frel = biodisponibilidad oral relativa; geo = geométrica; pioglitazona total (suma de los (R)- y (S)-enantiómeros deuterados y protonados de pioglitazona)				

Los resultados de estos estudios soportan el hecho de que el aumento en la biodisponibilidad total de pioglitazona (suma de los (R)- y (S)-enantiómeros protonados y deuterados) observado con PXL065 en comparación con la pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL061) y no observado con el enantiómero (S) enriquecido con deuterio (PXL064) indica que la biodisponibilidad mejorada de PXL065 no se debe a la presencia de deuterio.

Ejemplo 10. Estudio de Toxicología en perros de 13 semanas

El objetivo del estudio fue evaluar la toxicidad potencial y la toxicocinética de la (R)-pioglitazona enriquecida con deuterio (PXL065) después de la administración oral diaria (cápsula) a perros beagle durante 13 semanas en comparación con la pioglitazona. A cuatro grupos de perros beagle, cada uno de los cuales comprendía tres o cinco animales/sexo, se les administró 0 (cápsula vacía), 1,5, 5 o 15 mg/kg/día de PXL065 por vía oral (API en una cápsula/día) durante 13 semanas; a otro grupo se le administró 10 mg/kg/día de pioglitazona (API en una cápsula/día). Se extrajo sangre para evaluaciones toxicocinéticas en varios momentos (antes de la dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis) durante el período de dosificación para determinar las concentraciones plasmáticas de d-R-pioglitazona, d-S-pioglitazona, h-R-pioglitazona y h-S-pioglitazona.

La evaluación toxicológica completa no se presenta aquí, pero los datos de biodisponibilidad relativa basados en las concentraciones plasmáticas totales de pioglitazona en el día 91 se muestran en la Tabla 20 y la Figura 20.

Tabla 20: Exposición media total a pioglitazona en perros el día 91

Exposición total a pioglitazona en perros	AUC <sub>0-24, ss</sub> (ng.h/ml)	AUC <sub>0-24, dosis normalizada en ss</sub> (ng.h/ml)	Biodisponibilidad Relativa (%)
Pioglitazona 10 mg/kg	2970 (M)	297	
	5620 (F)	562	
PXL065 5 mg/kg	10 900 (M)	2180	734
	8710 (F)	1762	310

AUC<sub>0-24,ss</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo de 0 a 24 horas en estado estacionario; pioglitazona total (suma de los (R)- y (S)-enantiómeros deuterados y protonados de pioglitazona)

Los resultados de estos estudios muestran que existe una mayor biodisponibilidad de pioglitazona total (suma de (R)- y (S)-enantiómeros protonados y deuterados) con PXL065 en comparación con pioglitazona.

Ejemplo 11: Un estudio de fase I para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis repetidas de la Sal Cristalina de HCl de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio (PXL065) en sujetos humanos sanos en comparación con Pioglitazona HCl (Actos®)

Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad, en sujetos sanos, de dosis orales únicas de PXL-065 (7,5 mg, 22,5 y 30 mg en cápsulas).

Un objetivo secundario de este estudio fue evaluar la farmacocinética de PXL065 en sujetos sanos después de dosis únicas de PXL065 en comparación con Actos®, 45 mg, con un enfoque específico en la evaluación de las exposiciones a (R)- y (S)-pioglitazona tanto deuterada como protonada para determinar el grado, si corresponde, de interconversión de PXL065 a (R)- y (S)-enantiómeros protonados.

Metodología del estudio

Este estudio se realizó en dos partes. La parte 1 utilizó un diseño de estudio abierto con grupos paralelos. Dentro de los 21 días de selección, los sujetos elegibles fueron admitidos en la unidad de estudio clínico. El día 1 del estudio, los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis única de 22,5 mg de PXL065 (6 sujetos) o una dosis única de Actos® 45 mg (6 sujetos). Las dosis de la medicación del estudio se administraron aproximadamente a las 8 a.m. del día 1 en ayunas. Los sujetos permanecieron en la unidad clínica durante 36 horas después de la administración de la dosis. Los sujetos regresaron a la clínica como pacientes ambulatorios los días 4 y 7 para evaluaciones de seguimiento. Luego de una revisión de la seguridad y tolerabilidad de PXL065 en la Parte 1 por parte de un Comité de Revisión de Datos (DRC) y la determinación de la exposición farmacocinética comparativa a los enantiómeros, se inscribieron 6 sujetos sanos en la Parte 2.

La parte 2 utilizó un diseño de estudio abierto en el que se administró una dosis única de 7,5 mg de PXL065 en la mañana del día 1 en ayunas. Los sujetos permanecieron en la unidad clínica durante al menos 36 horas después de

la dosis y regresaron a la clínica como pacientes ambulatorios los días 4 y 7 para evaluaciones de seguimiento. Luego de la revisión de los datos de seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del grupo con dosis de 7,5 mg de PXL065, se evaluó un grupo de tratamiento adicional (30 mg de PXL065) en 6 sujetos sanos. Antes de administrar la dosis al grupo adicional, el DRC realizó una revisión de la seguridad y tolerabilidad en el grupo anterior.

5 Diagnóstico y Criterios de Inclusión

Los sujetos eran hombres o mujeres adultos sanos, de 18-40 años de edad (inclusive), con un índice de masa corporal (BMI) de  $\geq 17$  a  $\leq 32$  kg/m<sup>2</sup>. Las mujeres no estaban embarazadas ni amamantando.

10 Producto en Ensayo, Dosis y Modo de Administración

PXL065, administrado por vía oral. Dosis = 1 cápsula de 7,5 mg, 1 cápsula de 22,5 mg o 1 cápsula de 30 mg. La cápsula de PXL065 incluye 7,5 mg, 22,5 mg o 30 mg de PXL065, así como también de lactosa.

15 Producto de Control, Dosis y Modo de Administración.

Actos<sup>®</sup>, administrado por vía oral. Dosis = 1 comprimido de 45 mg.  
Actos<sup>®</sup> se compró como producto de marca. Un comprimido de 45 mg incluye 45 mg de sal de HCl de pioglitazona, lactosa, carmelosa de calcio, hiprososa y estearato de magnesio  
Duración del Tratamiento

20 En la Parte 1, una dosis única de PXL065 22,5 mg o una dosis única de Actos<sup>®</sup> 45 mg se administraron a cada sujeto y se evaluaron durante 7 días después de la dosis. En la Parte 2, se administró a cada sujeto una dosis única de PXL065 de 7,5 mg o 30 mg y se evaluaron durante 7 días después de la dosis. La duración total del estudio desde el momento del ingreso (día -1) hasta la visita final del estudio es de 8 días.

25 Criterios de Evaluación

30 Seguridad: El investigador evaluó la seguridad mediante el uso de las siguientes evaluaciones: exámenes físicos, electrocardiogramas (ECG), medición de los signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínico y eventos adversos (AE) informados u observados. Los sujetos fueron monitoreados para detectar cualquier AE desde el comienzo del confinamiento hasta el final del estudio.

35 Farmacocinética: Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos que incluyeron, pero sin limitarse a,  $t_{1/2}$ ,  $t_{máx}$ ,  $C_{máx}$ ,  $AUC_{0-último}$  y las  $AUC_{0-inf}$  se calcularon para las formas deuterada y protonada de (R)- y (S)-pioglitazona.

Métodos Estadísticos

40 En general, todos los datos se resumieron con estadísticas descriptivas (número de sujetos, medias, desviaciones estándar, mínimos, medianas y máximos) para los criterios de valoración continuos, y frecuencia y porcentaje para los criterios de valoración categóricos. Dentro de cada parte del estudio clínico, los datos se presentaron por separado para cada cohorte y por grupo de tratamiento dentro de cada cohorte.

45 Seguridad y tolerabilidad: Se enumeraron todos los datos de seguridad y tolerabilidad. En el caso de variables continuas, se usó estadística descriptiva para resumir los resultados y los cambios con respecto al valor inicial por tratamiento y punto temporal.

50 Se tabularon los valores de las evaluaciones categóricas. Los eventos adversos (AE) se codificaron de acuerdo con MedDRA.

Resultados

55 Como se muestra en la Tabla 21 y la Figura 21, PXL065 mejoró la biodisponibilidad después de la administración de una dosis única en sujetos humanos sanos en comparación con Actos<sup>®</sup>.

Tabla 21: Exposición total a la pioglitazona en el estudio fase Ia en humanos

	AUC <sub>inf</sub> (h.ng/ml)	Dosis de AUC <sub>inf</sub> normalizada (h.ng/ml/mg)	Biodisponibilidad Relativa (%)
Actos <sup>®</sup> 45 mg	15 981	355	
PXL065 22,5 mg	13 896	618	174

AUC<sub>inf</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito; pioglitazona total (suma de (R)- y (S)-enantiómeros deuterados y protonados de pioglitazona)

65 Ejemplo 12 Un estudio de fase Ib para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de dosis repetidas de la Sal Cristalina de HCl de (R)-Pioglitazona enriquecida con Deuterio (PXL065) en sujetos humanos sanos en

comparación con Pioglitazona HCl (Actos®)

Objetivos

5 El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad en sujetos sanos de administraciones repetidas de diferentes dosis de PXL065 en comparación con Pioglitazona HCl (Actos®) 45 mg.

10 Un objetivo secundario de este estudio fue evaluar la farmacocinética de PXL065 en sujetos sanos después de administraciones únicas y múltiples en comparación con Actos®, 45 mg, con un enfoque específico en la evaluación de las exposiciones a (R)- y (S)-pioglitazona tanto deuterada como protonada para determinar el grado, si corresponde, de interconversión de PXL065 a (R)- y (S)-enantiómeros protonados.

Metodología del estudio

15 Los sujetos fueron evaluados dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del medicamento en estudio. Ellos permanecieron en la clínica desde 1 día antes de la administración (día -1) hasta al menos 48 horas después de la dosis final del medicamento de prueba (día 11). Los sujetos regresaron a la clínica para evaluaciones ambulatorias y/o muestreo para farmacocinética el día 12 (aproximadamente 72 horas después de la dosis), el día 13 (aproximadamente 96 horas después de la dosis), el día 14 (aproximadamente 120 horas después de la dosis), el día 20 15 (aproximadamente 144 horas después de la dosis), y para una visita de seguimiento a los 10 días (± 2 días) después de su dosis final.

En este ensayo se inscribieron hasta 30 sujetos sanos:

- 25
- Tres (3) grupos de dosis de PXL065: 8 sujetos (6 con principio activo y 2 con placebo) en cada grupo de dosis. Cada grupo de dosis estaba compuesto por 4 hombres y 4 mujeres en una relación activo/placebo de 3:1.
  - Un (1) grupo con Actos®: Se administró Actos® a 6 sujetos (3 hombres y 3 mujeres). No se administró placebo a ningún sujeto de este grupo.

30 Los niveles de dosis en los grupos 1-4 fueron los siguientes (Tabla 22):

Tabla 22. Niveles de dosis en los grupos 1-4

Grupo	PXL065	Actos®
1	-	45
2	7,5 mg	-
3	15 mg	-
4	30 mg	-

40 Los sujetos recibieron una dosis oral única del fármaco del estudio (comprimidos de PXL065 de 7,5, 15 o 30 mg o comprimidos de placebo equivalentes, o comprimidos de Actos® 45 mg), en condiciones de ayuno el día 1. Luego, recibieron administraciones repetidas de cada fármaco del estudio durante 7 días, desde el día 3 al día 9. Todos los fármacos del estudio se dosificaron en condiciones de ayuno.

45 Los parámetros farmacocinéticos de PXL065 de las tres dosis orales únicas el día 1 y después de siete administraciones diarias el día 9 se compararon con los parámetros farmacocinéticos de Actos® el día 1 y después de siete administraciones diarias el día 9.

Diagnóstico y Criterios de Inclusión

50 Los sujetos eran hombres o mujeres adultos sanos, de 18-45 años de edad (inclusive), con un índice de masa corporal (BMI) de  $\geq 18,5$  a  $\leq 32$  kg/m<sup>2</sup> y un peso corporal  $\geq 60$  kg en el momento de la selección. Las mujeres no estaban embarazadas ni amamantando.

55 Producto en Ensayo, Dosis y Modo de Administración

PXL065, administrado por vía oral. Dosis = 1 comprimido de 7,5 mg, 1 comprimido de 15 mg o 1 comprimido de 30 mg.

60 El comprimido de PXL065 incluye 7,5 mg, 15 mg o 30 mg de PXL065, así como también lactosa, carmelosa de calcio, hiprolosa y estearato de magnesio.

Producto de Control, Dosis y Modo de Administración.

65 Actos®, administrado por vía oral. Dosis = 1 comprimido de 45 mg.

Actos® se compró como producto de marca. Un comprimido de 45 mg incluye 45 mg de sal de HCl de pioglitazona, lactosa, carmelosa de calcio, hiprolosa y estearato de magnesio.

5 Duración del Tratamiento

Una única administración oral de PXL065 o placebo equivalente o Actos® se administró el día 1 en condiciones de ayuno seguido de administraciones orales múltiples una vez al día de PXL065 o placebo equivalente o Actos® del día 3 al día 9 (7 días) en condiciones de ayuno.

10 Criterios de Evaluación

Farmacocinética: Las muestras de plasma se analizaron mediante el uso de un ensayo validado. Se analizaron las muestras de todos los sujetos evaluables. No se analizaron las muestras de sujetos que experimentaron vómito dentro de las 4 horas posteriores a la administración de la dosis.

15 Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos incluyeron, pero no se limitaron a:

- Después de una dosis única el día 1 y el día 3 (para grupos PXL065):  $t_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{retraso}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $AUC_{0-\acute{u}ltimo}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ ,  $\%AUC_{ext}$ ,  $CL/F$ ,  $Vz/F$ ,  $C_{m\acute{a}x}/Dosis$ ,  $AUC_{0-\acute{u}ltimo}/Dosis$ ,  $AUC_{0-inf}/Dosis$  y el MRT cada uno calculado mediante el uso de métodos compartimentales o no compartimentales, según corresponda, para los (R)- y (S)-enantiómeros deuterados y protonados de pioglitazona.
- Día 4 a día 9:  $C_{bajo}$  para los (R)- y (S)-enantiómeros deuterados y protonados de pioglitazona; y
- Después de dosis repetidas el día 9:  $t_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{prom}$ ,  $t_{retraso}$ ,  $AUC_{0-\acute{u}ltimo}$ ,  $AUC_{0-24}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ ,  $\%AUC_{ext}$ ,  $CL_{ee}/F$ ,  $Vz_{ee}/F$ , MRT, PTF,  $R_{ac}(AUC_{0-24})$ ,  $R_{ac}(C_{m\acute{a}x})$  SR(AUC),  $C_{m\acute{a}x}/Dosis$ ,  $AUC_{0-\acute{u}ltimo}/Dosis$ ,  $AUC_{0-inf}/Dosis$ ,  $AUC_{0-24}/Dosis$ .

Seguridad

30 El investigador evaluó la seguridad mediante el uso de las siguientes evaluaciones: exámenes físicos, medición de signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínico, electrocardiogramas y eventos adversos (AE) informados u observados. Los sujetos fueron monitoreados para cualquier AE desde la firma del consentimiento informado hasta el final del estudio.

35 Métodos Estadísticos

En general, todos los datos se resumieron con estadísticas descriptivas (número de sujetos, medias, desviaciones estándar, mínimos, medianas y máximos) para los criterios de valoración continuos, y frecuencia y porcentaje para los criterios de valoración categóricos. Dentro de cada parte del estudio clínico, los datos se presentaron por separado para cada cohorte y por grupo de tratamiento dentro de cada cohorte.

40 Seguridad y tolerabilidad: se enumeraron todos los datos de seguridad y tolerabilidad. En el caso de variables continuas, se usó estadística descriptiva para resumir los resultados y los cambios con respecto al valor inicial por tratamiento y punto temporal. Se tabularon los valores de las evaluaciones categóricas. Los eventos adversos (AE) se codificaron de acuerdo con MedDRA.

Resultados

50 Resultados farmacocinéticos: la biodisponibilidad relativa en humanos de PXL065 aumentó entre 55 % - 65 % en comparación con Actos® (ver Tabla 23 y Figura 18).

Tabla 23. Parámetros farmacocinéticos para PXL065 y Actos® en humanos

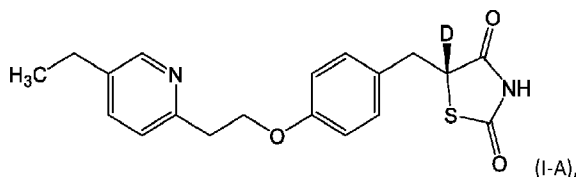
Exposición total a pioglitazona en humanos	$AUC_{0-24,ee}$ (h*ng/ml)	$AUC_{0-24}$ , dosis normalizada en ee (h*ng/ml/mg)	Biodisponibilidad Relativa (%)
Actos® 45 mg	12 567	279	-
PXL065 15 mg	6505	434	155
PXL065 30 mg	13 802	460	165

60 Como se muestra en la Tabla 23 y la Figura 22, PXL065 mejora la biodisponibilidad después de administraciones de dosis repetidas en sujetos humanos sanos en comparación con Actos®.

Combinados, los resultados de los dos estudios farmacocinéticos en perros y humanos descritos anteriormente en los Ejemplos 9-12 muestran que la biodisponibilidad de pioglitazona total (suma de (R)- y (S)-enantiómeros protonados y deuterados) con PXL065 en comparación con pioglitazona es independiente de la formulación (cápsula o comprimido).

## REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de clorhidrato del compuesto de Fórmula (I-A):



donde la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .

2. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ .
3. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende picos en los siguientes ángulos de difracción ( $2\theta$ ):  $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$  y  $31,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .
4. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal cristalina de clorhidrato se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 6.
5. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal cristalina de clorhidrato tiene un inicio de punto de fusión determinado por calorimetría diferencial de barrido de aproximadamente  $190^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $210^\circ\text{C}$ .
6. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal cristalina de clorhidrato es una sal cristalina de clorhidrato anhidra.
7. Una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de un trastorno metabólico.
9. La sal cristalina de clorhidrato para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el trastorno metabólico es el síndrome de ovario poliquístico.
10. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.
11. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.
12. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.
13. La sal cristalina de clorhidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico.
14. La sal cristalina de clorhidrato para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno neurológico es adrenoleucodistrofia o adrenomieloneuropatía.

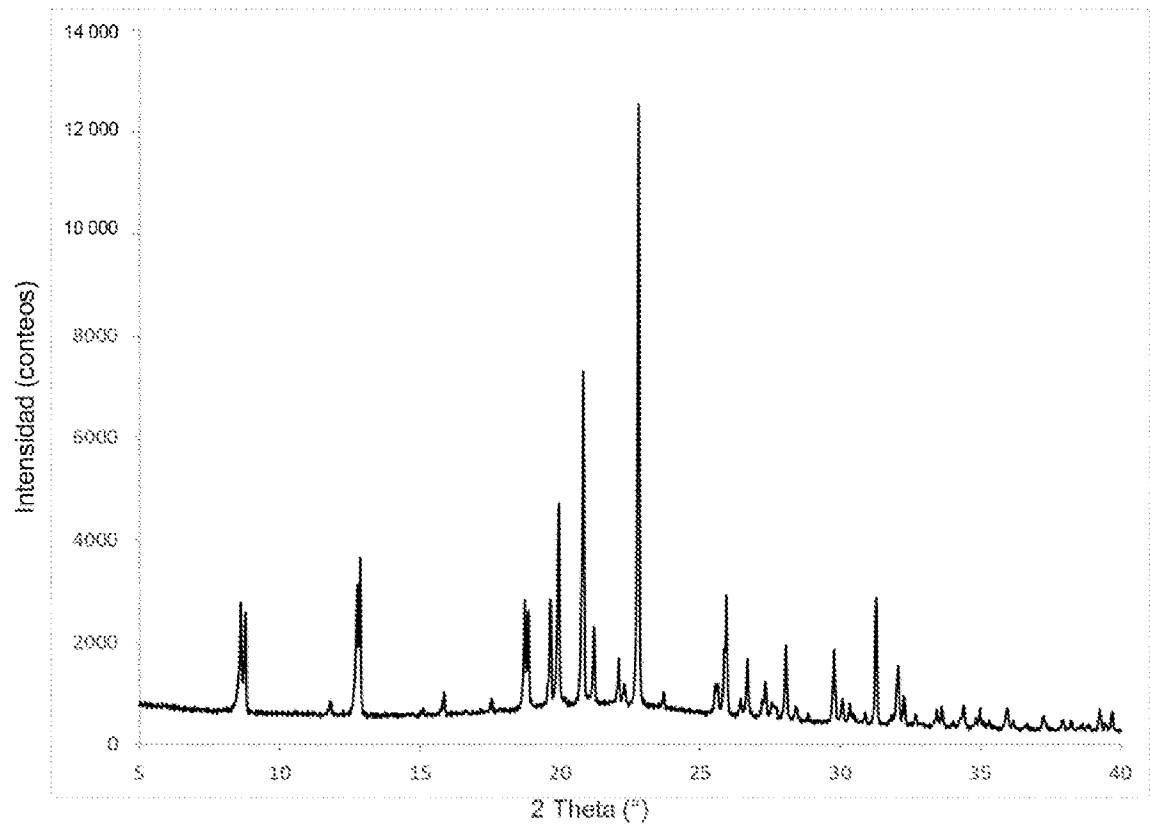


FIGURA 1A

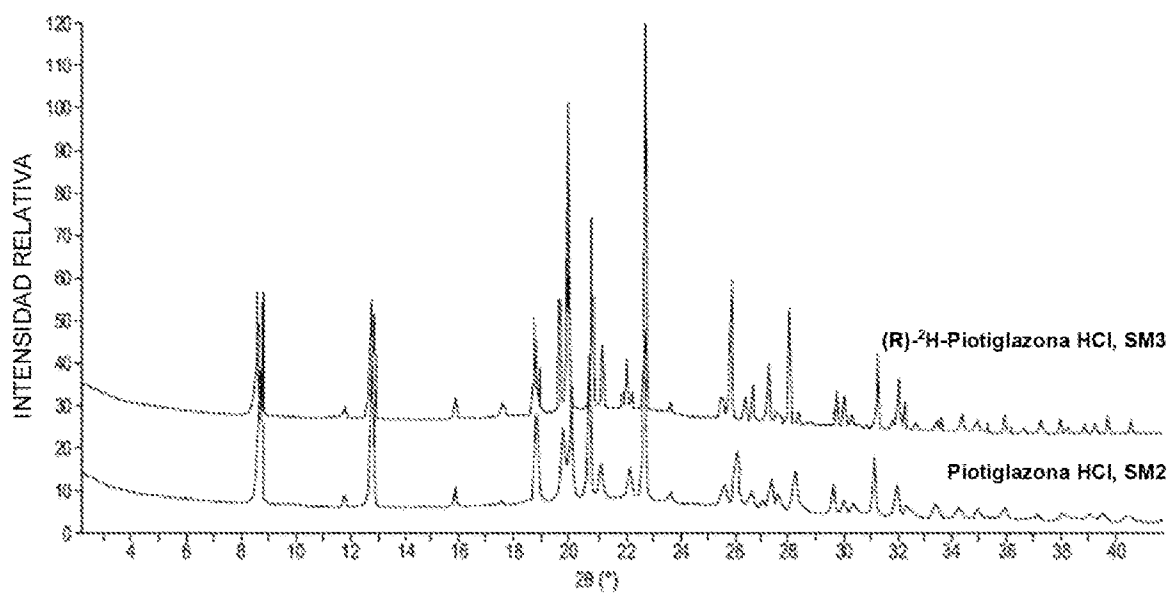


FIGURA 1B

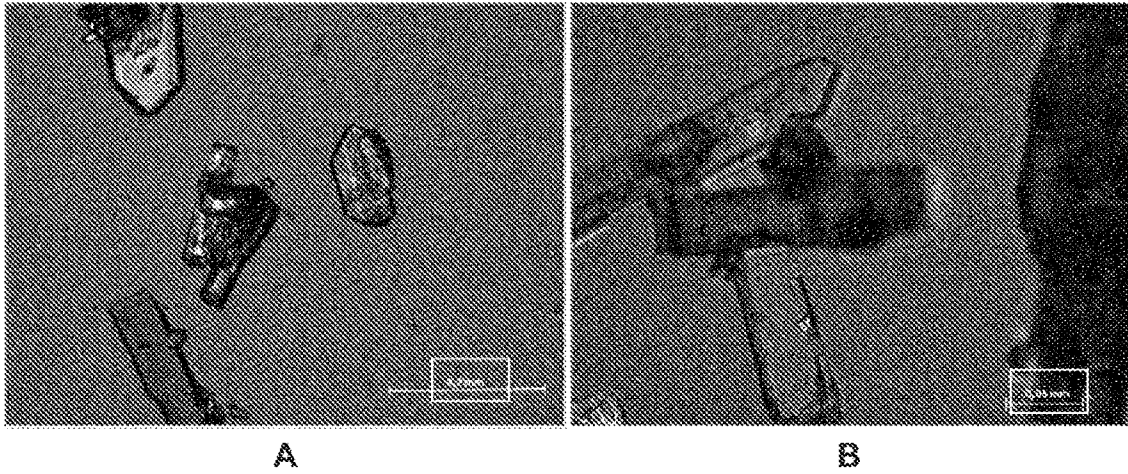


FIGURA 2

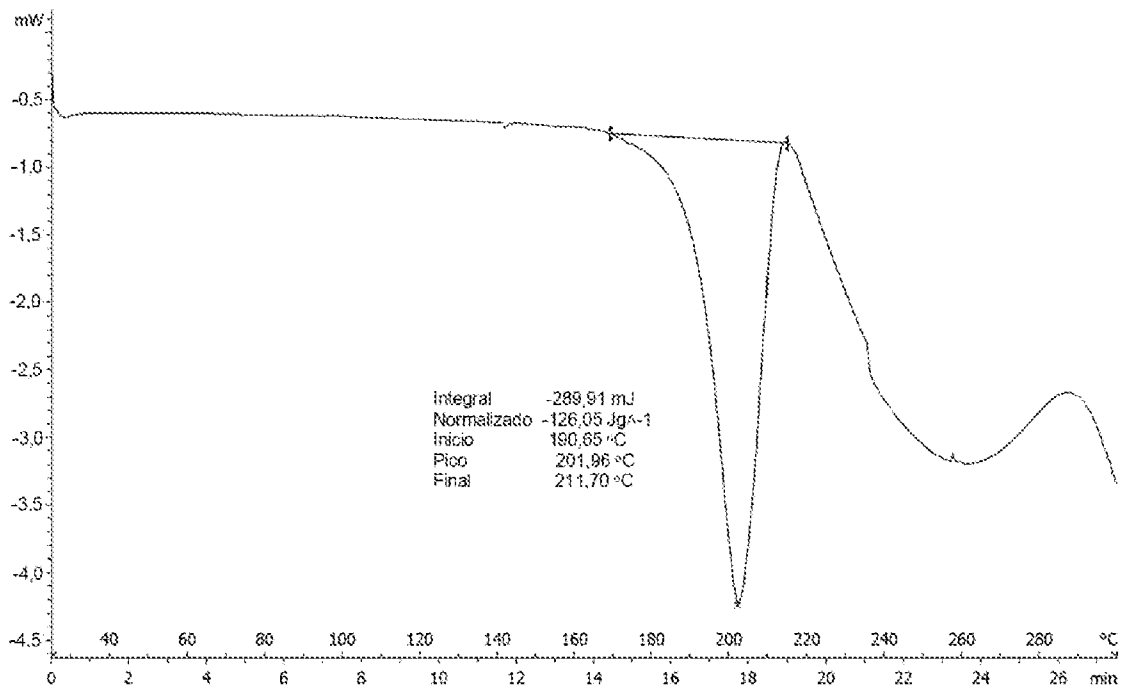


FIGURA 3

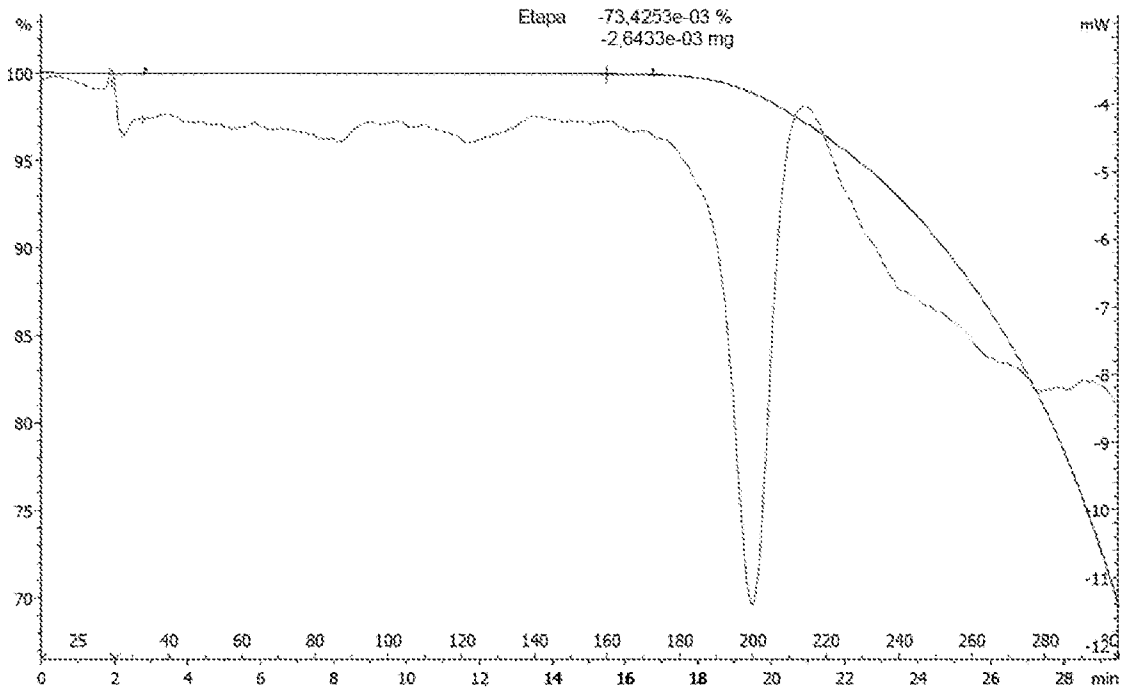


FIGURA 4A

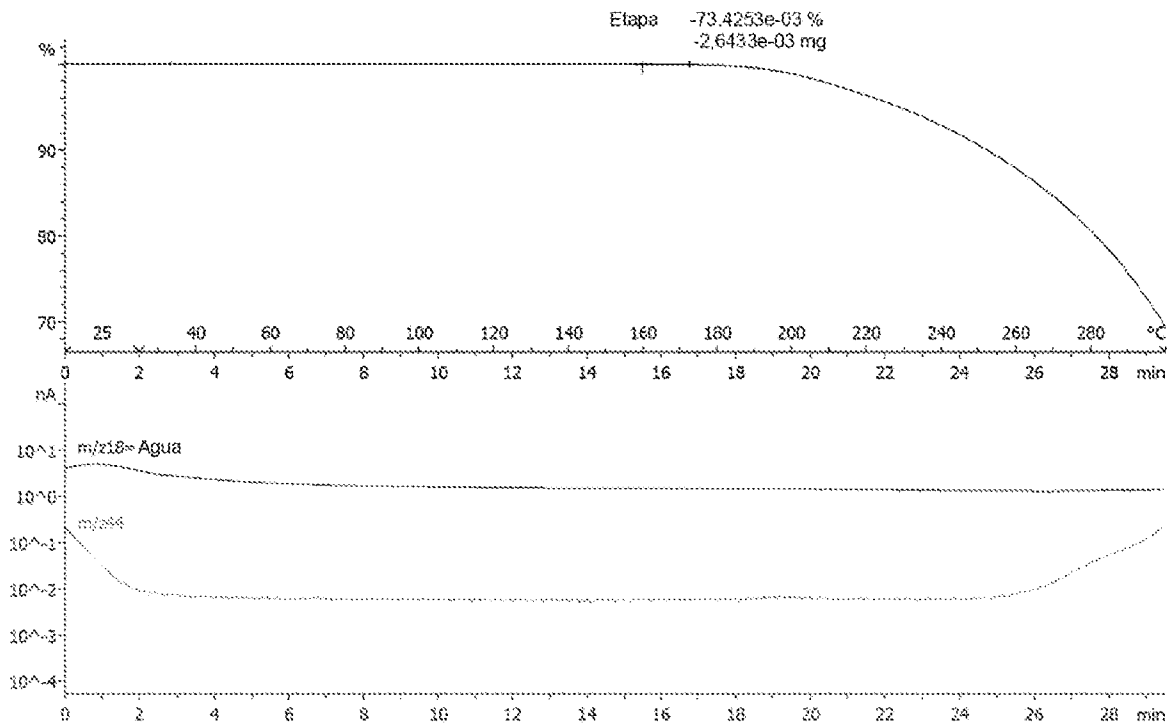


FIGURA 4B

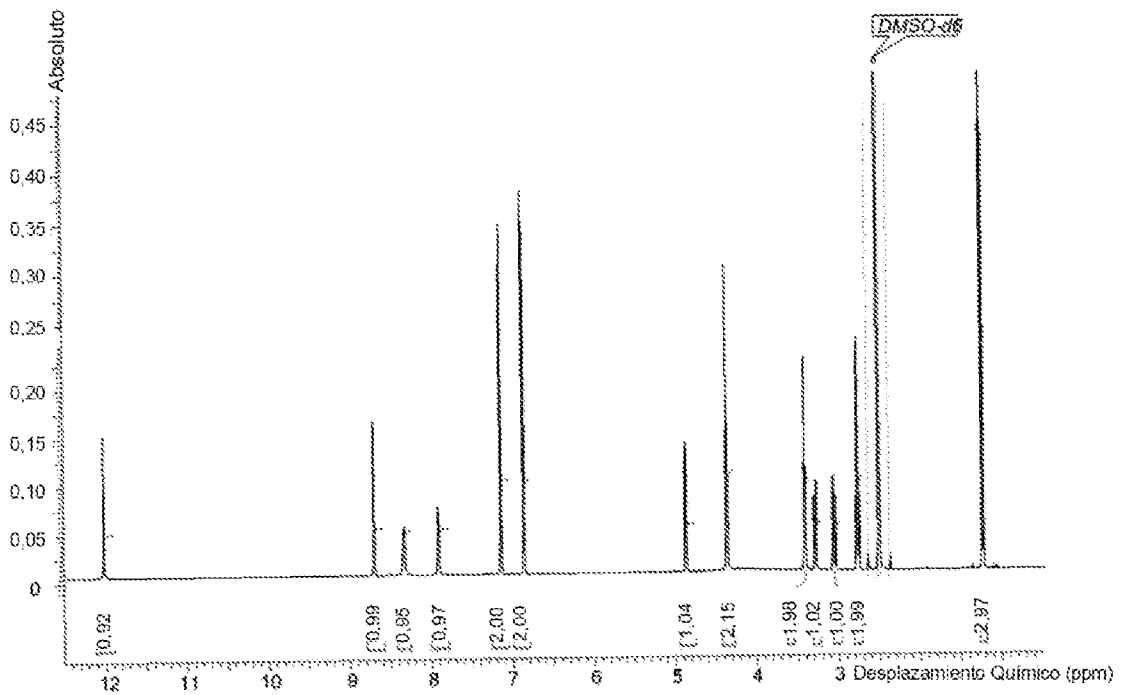


FIGURA 5

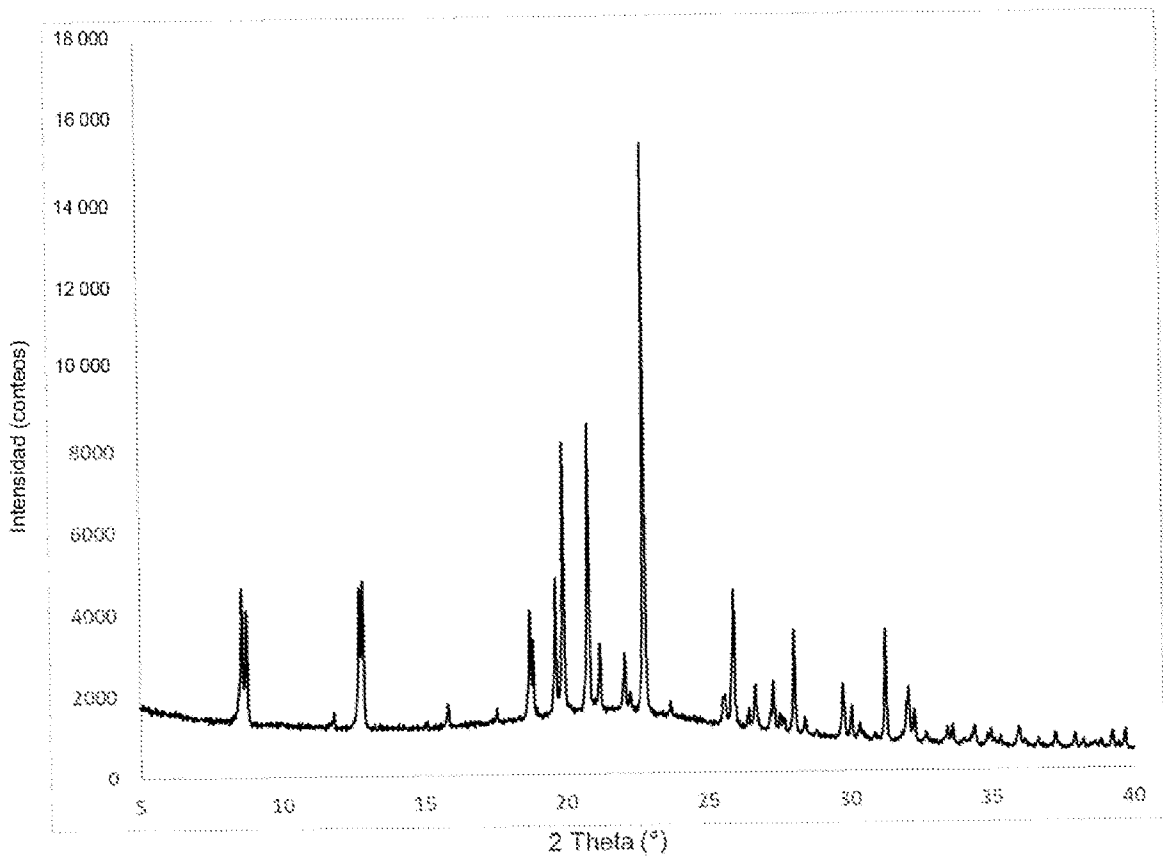


FIGURA 6

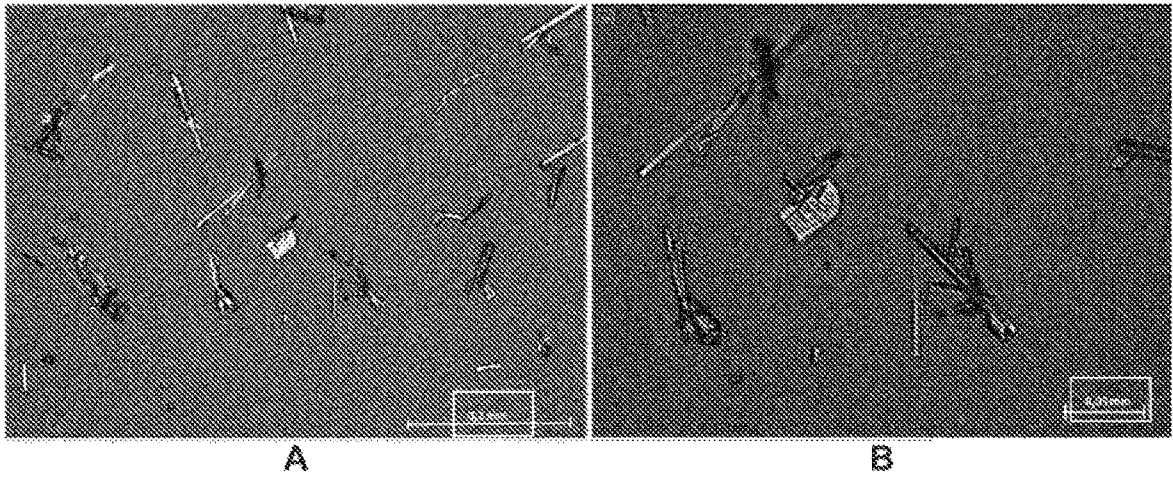


FIGURA 7

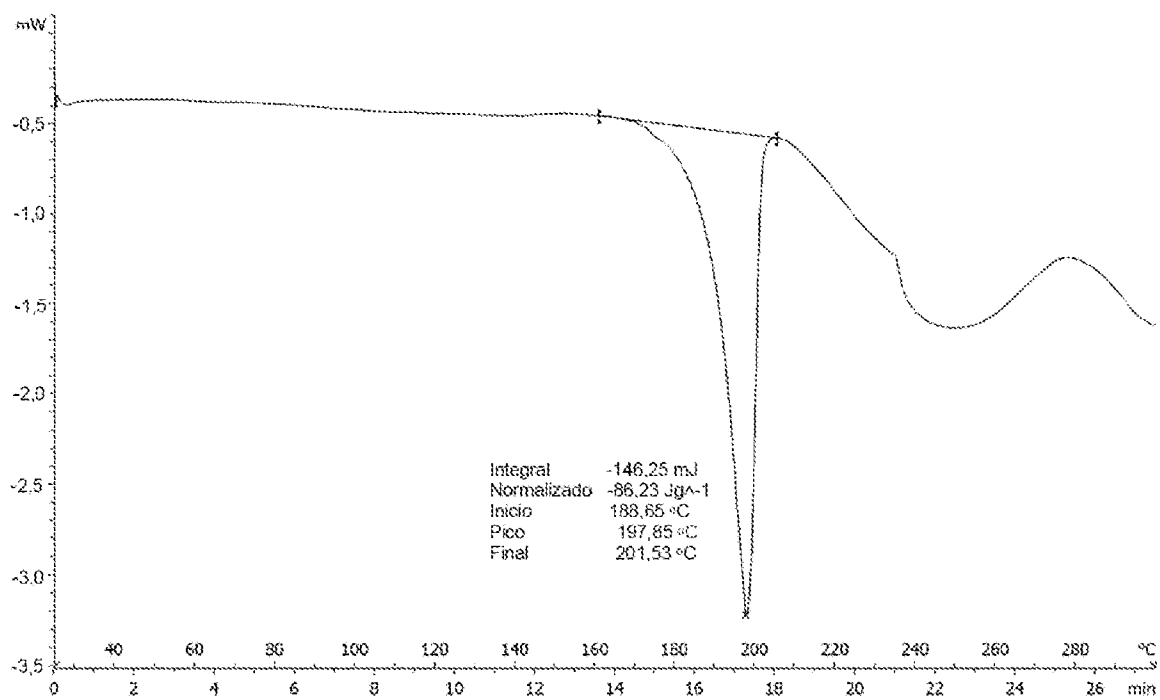


FIGURA 8

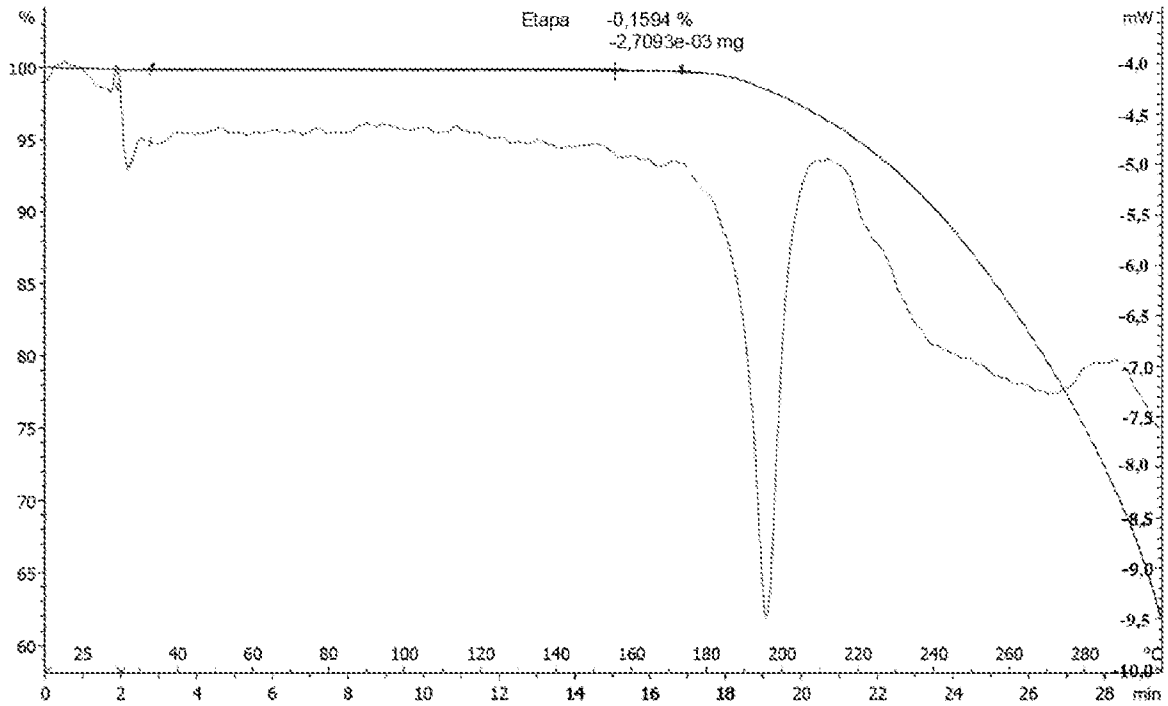


FIGURA 9A

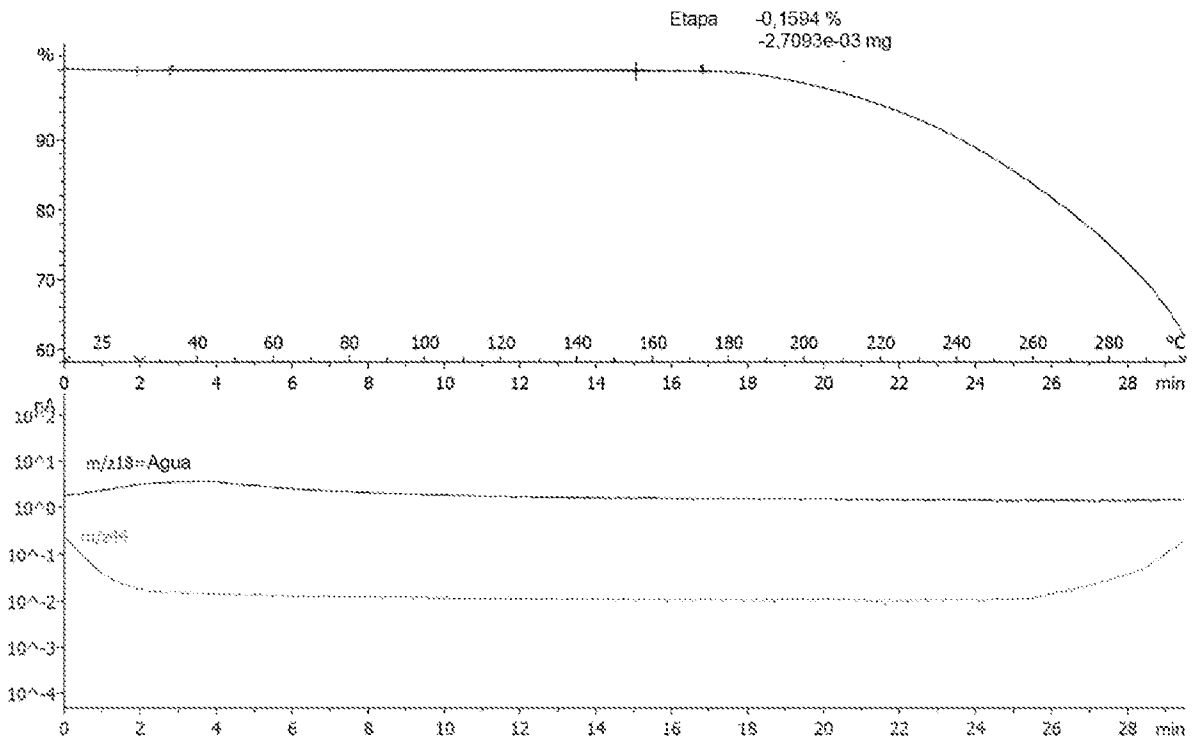


FIGURA 9B

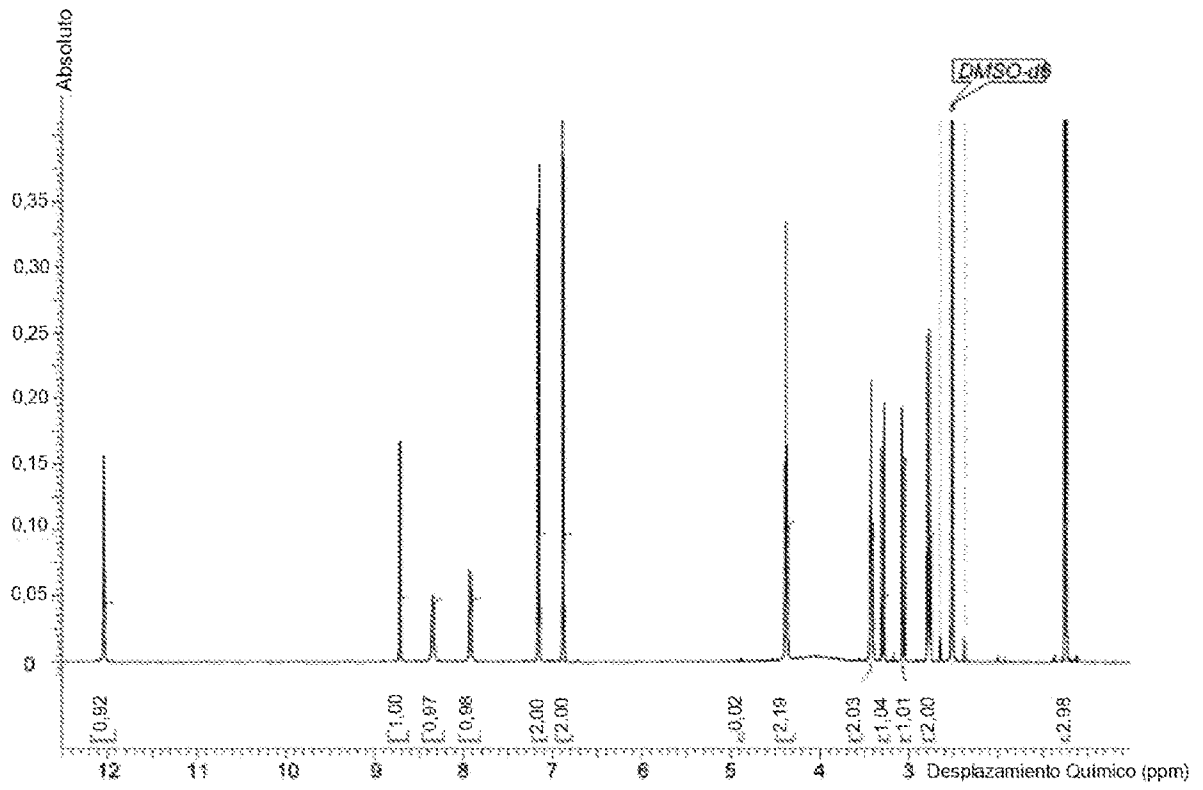


FIGURA 10

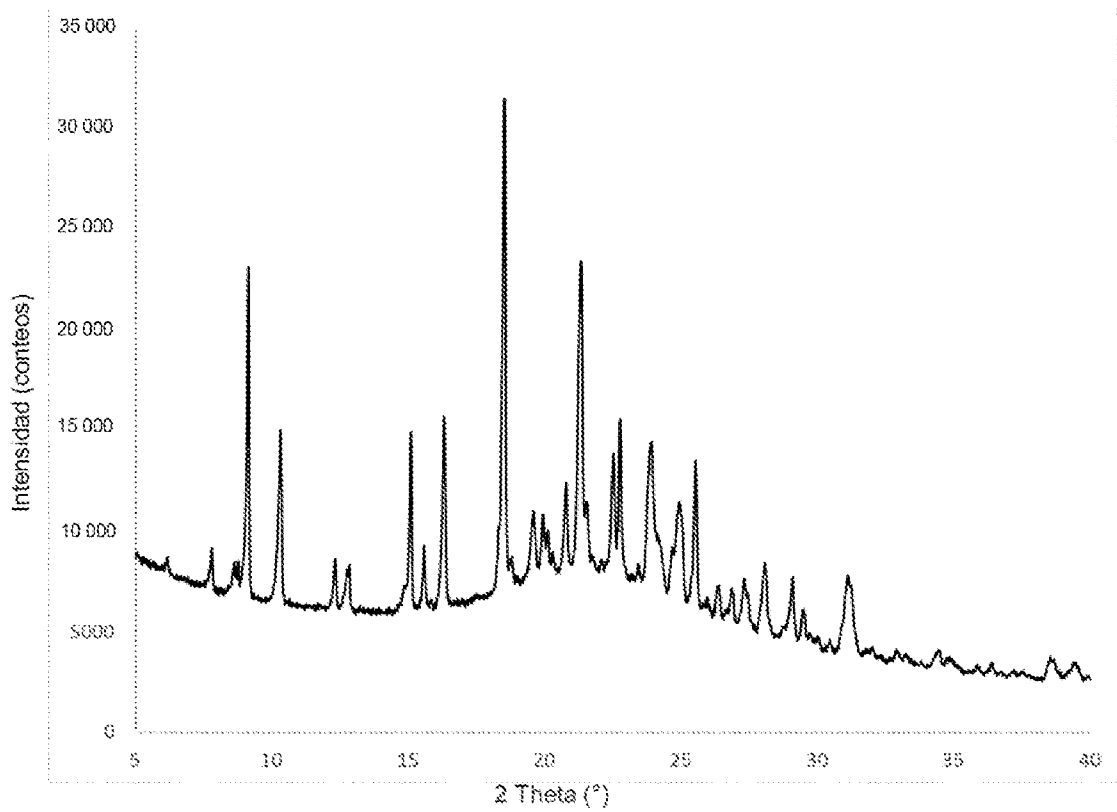


FIGURA 11

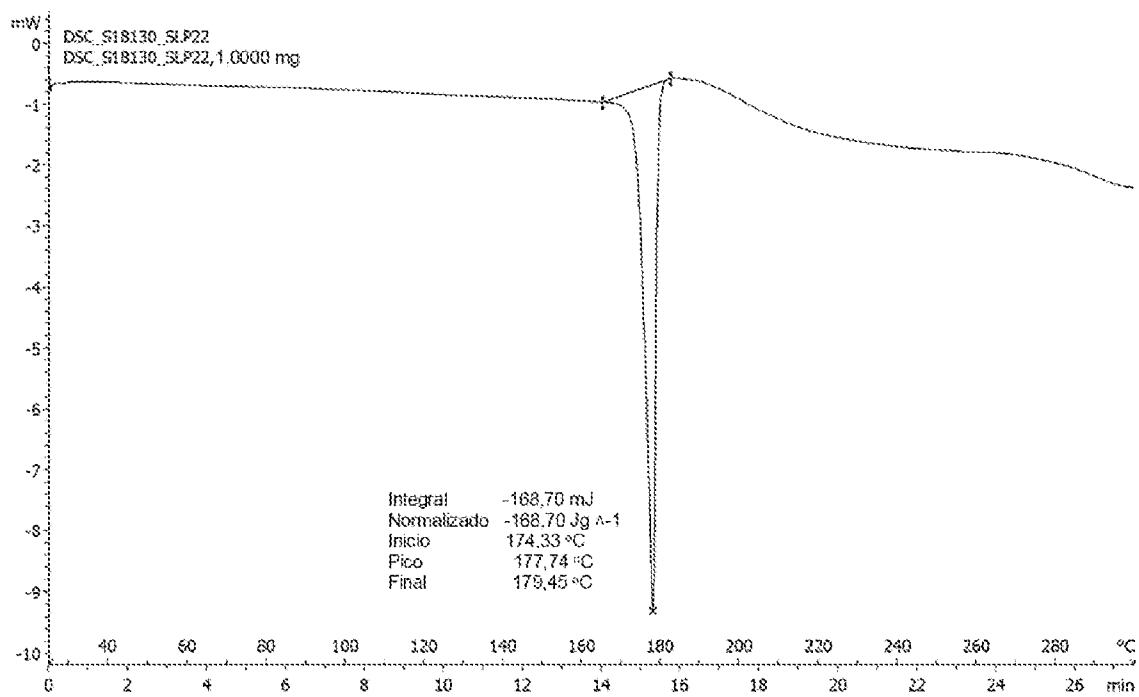


FIGURA 12

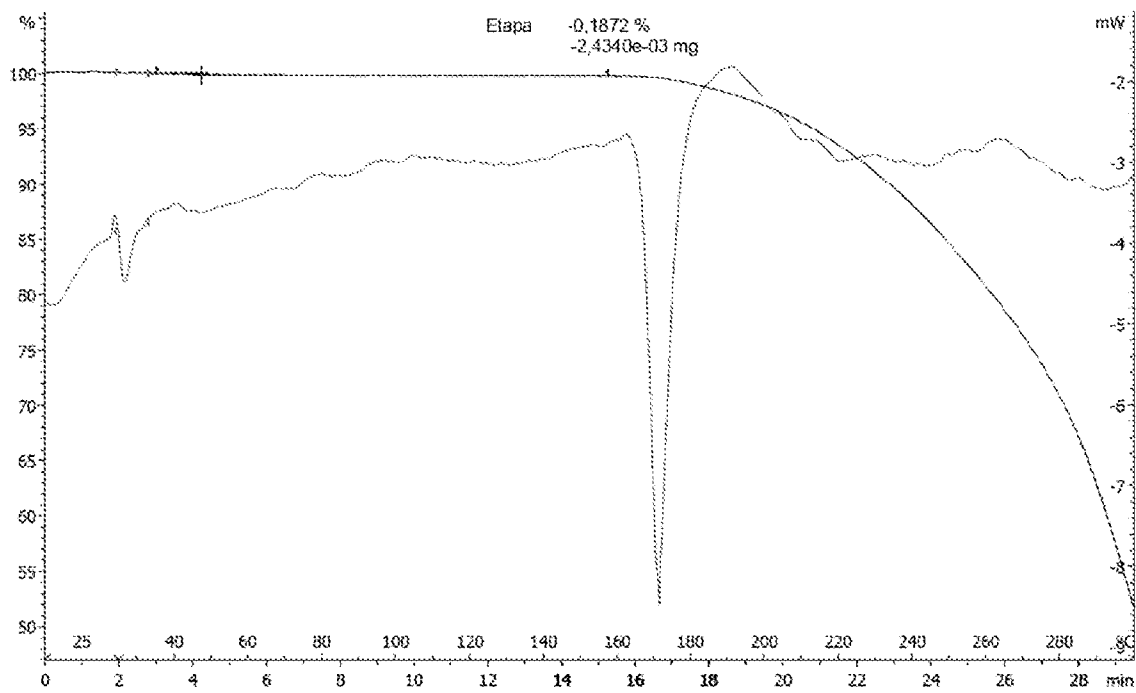


FIGURA 13A

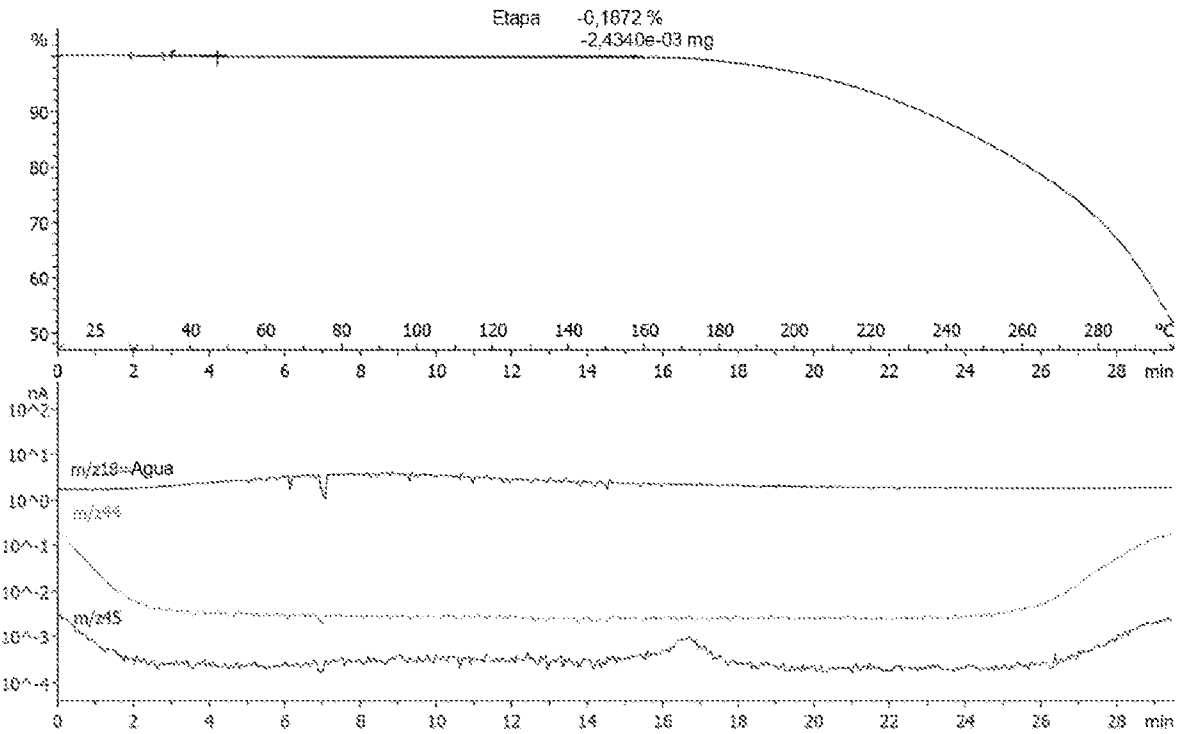


FIGURA 13B

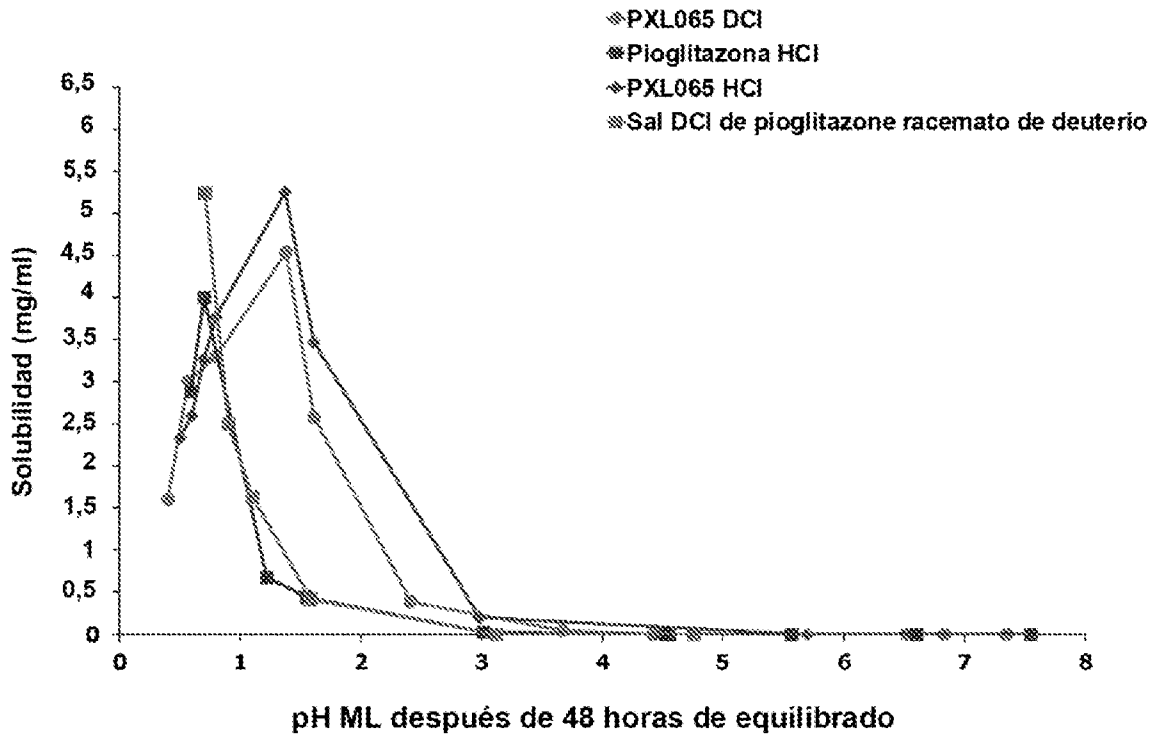


FIGURA 14

FUERZA DE COMPRESIÓN - DUREZA

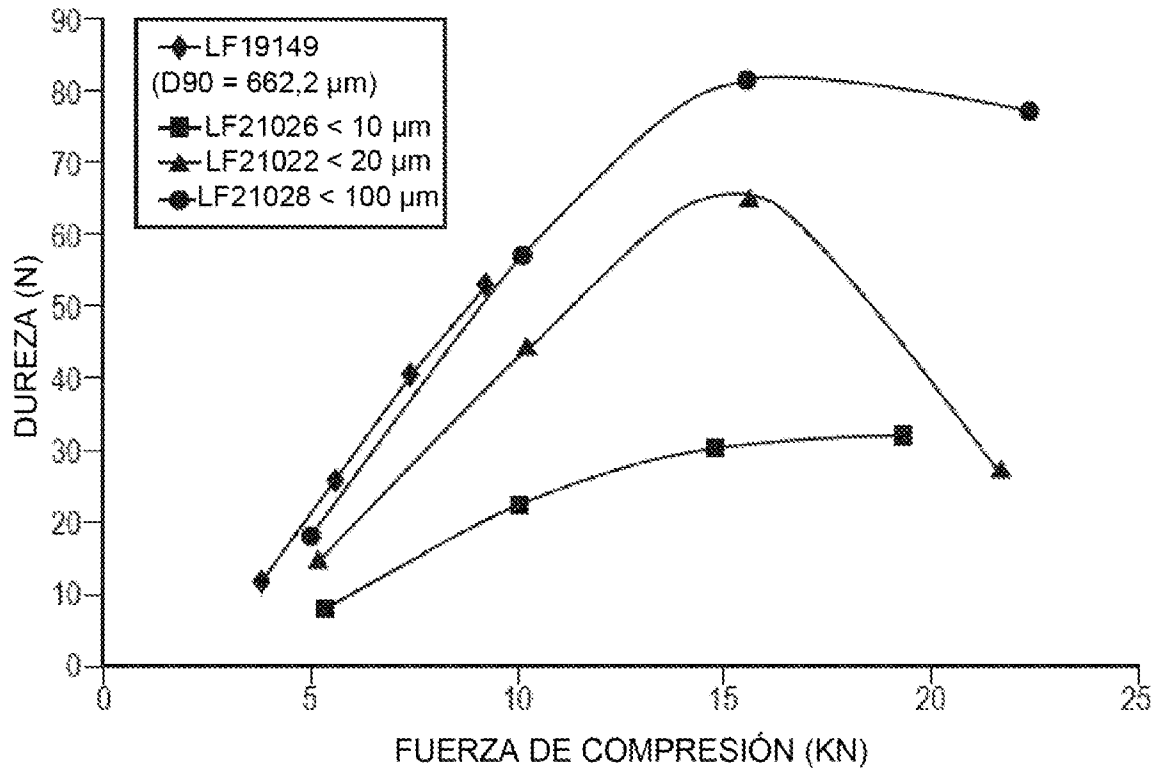
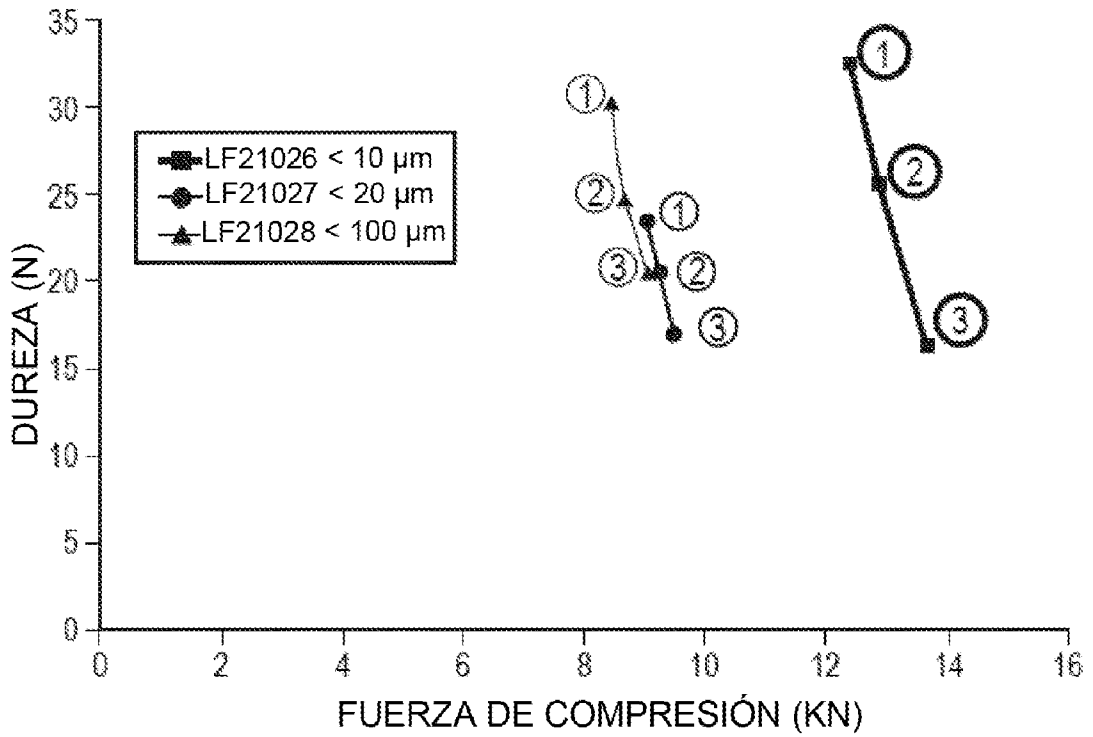


FIGURA 15

VELOCIDAD DE FORMACIÓN DE TABLETAS - DUREZA



1 = 45 000 tabs/h (25 rpm); 2 = 90 000 tabs/h (50 rpm) y 3 = 180 000 tabs/h (100 rpm)

FIGURA 16

**PXL065 - 5 mg/kg**

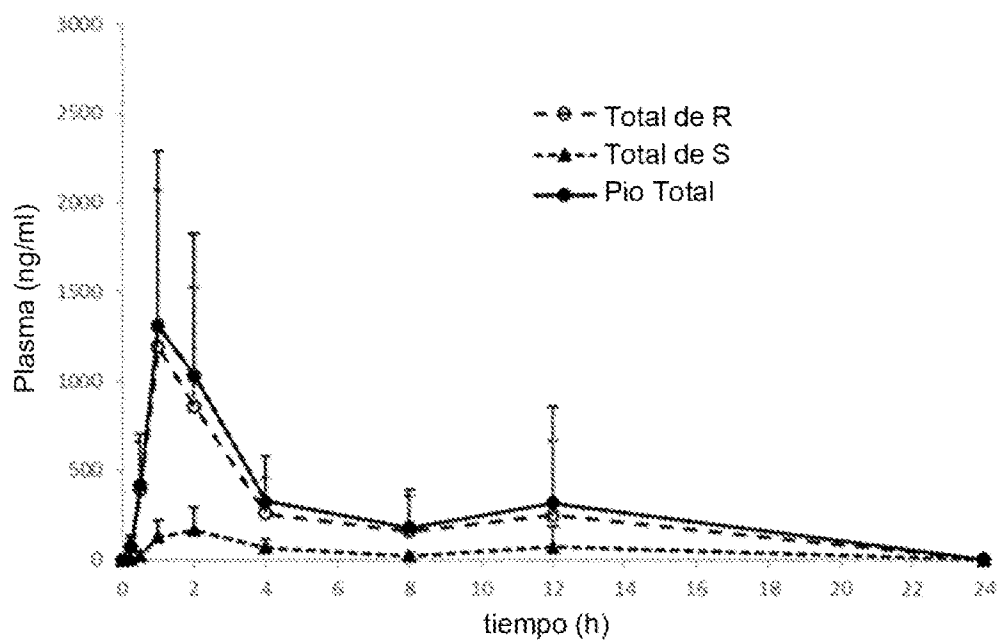


FIGURA 17

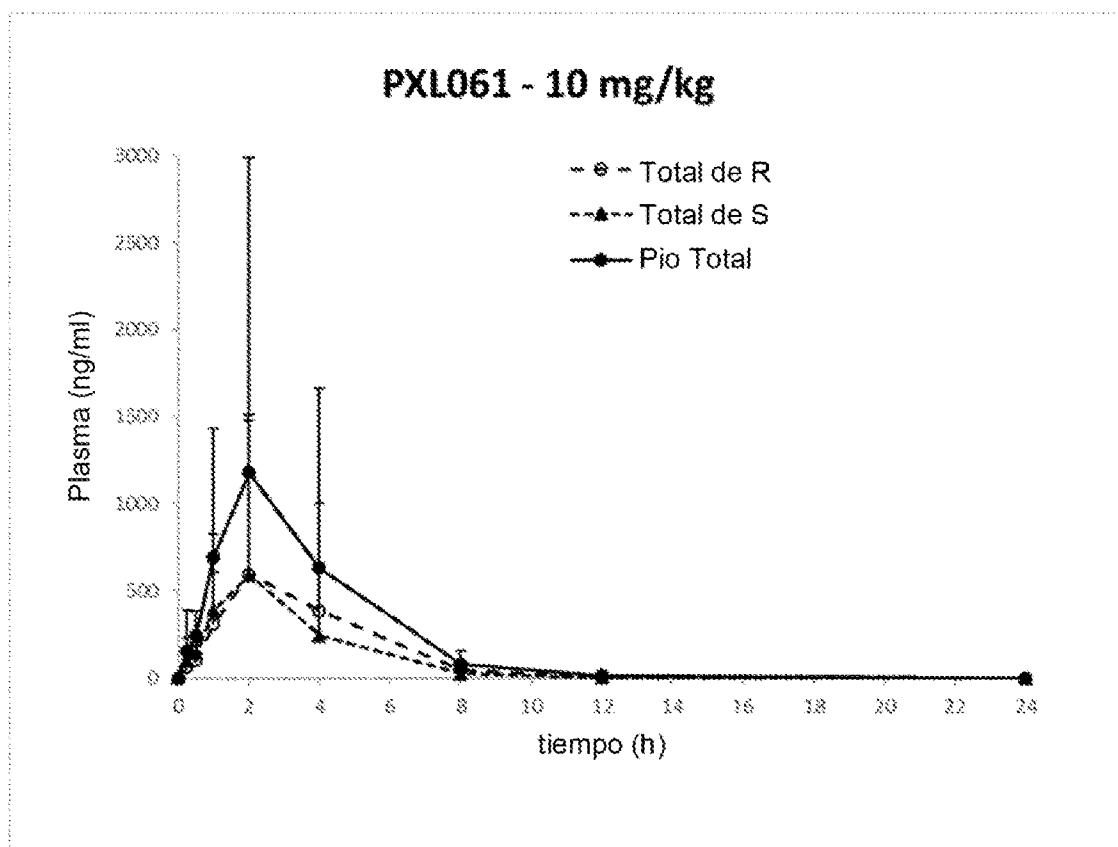


FIGURA 18

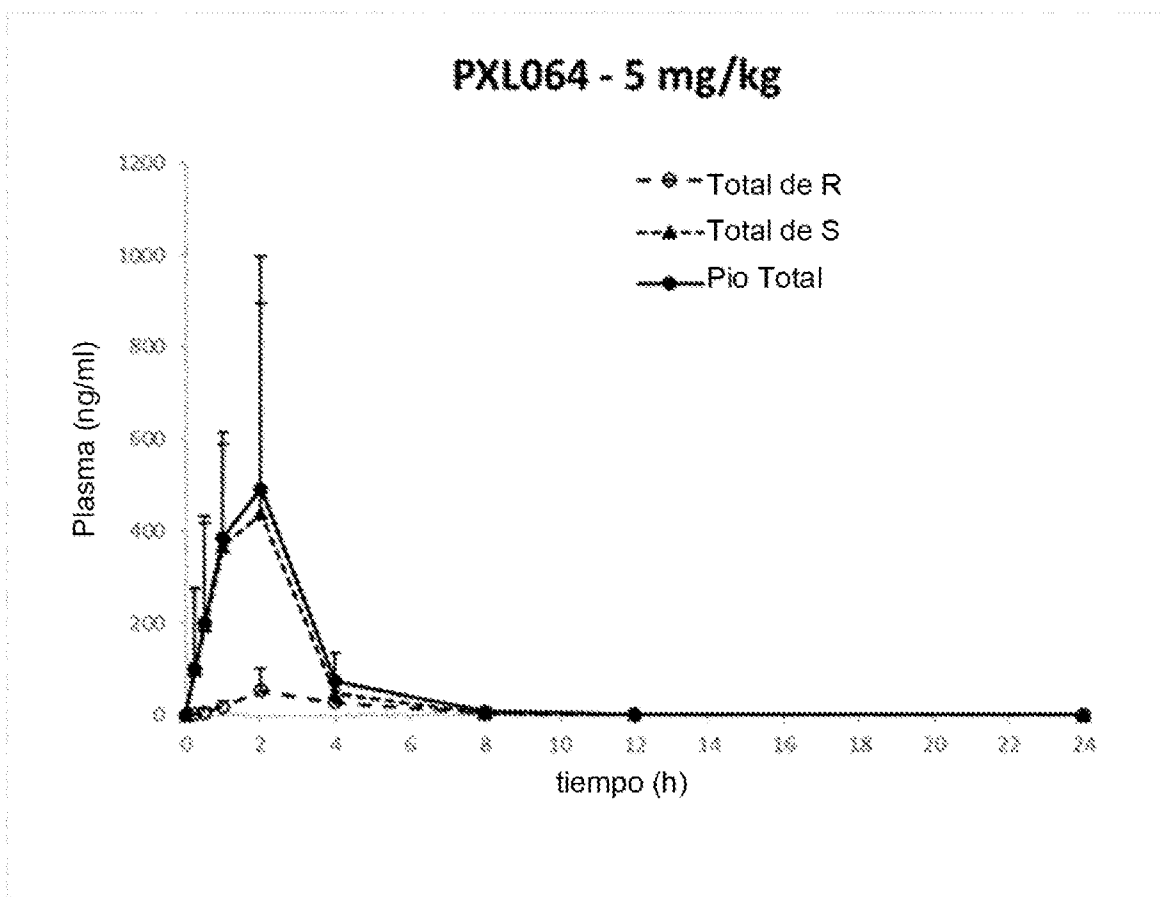


FIGURA 19

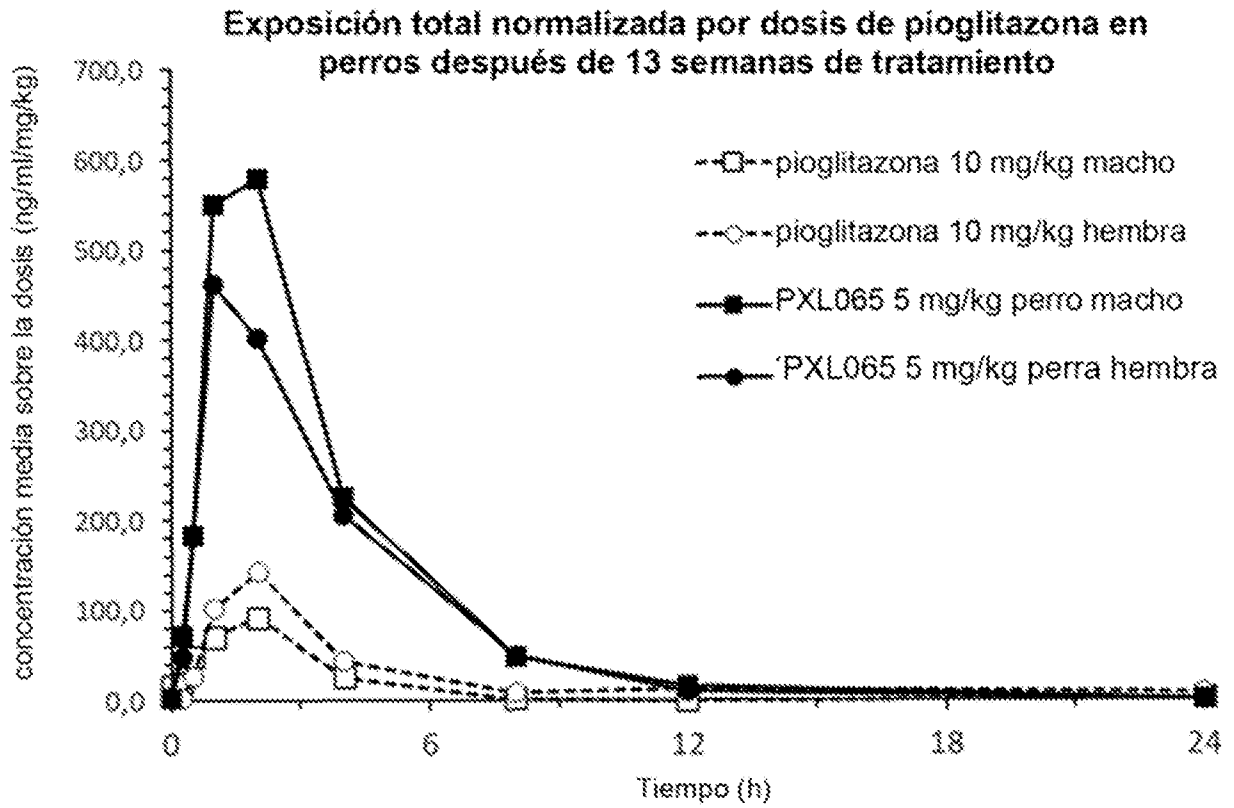


FIGURA 20

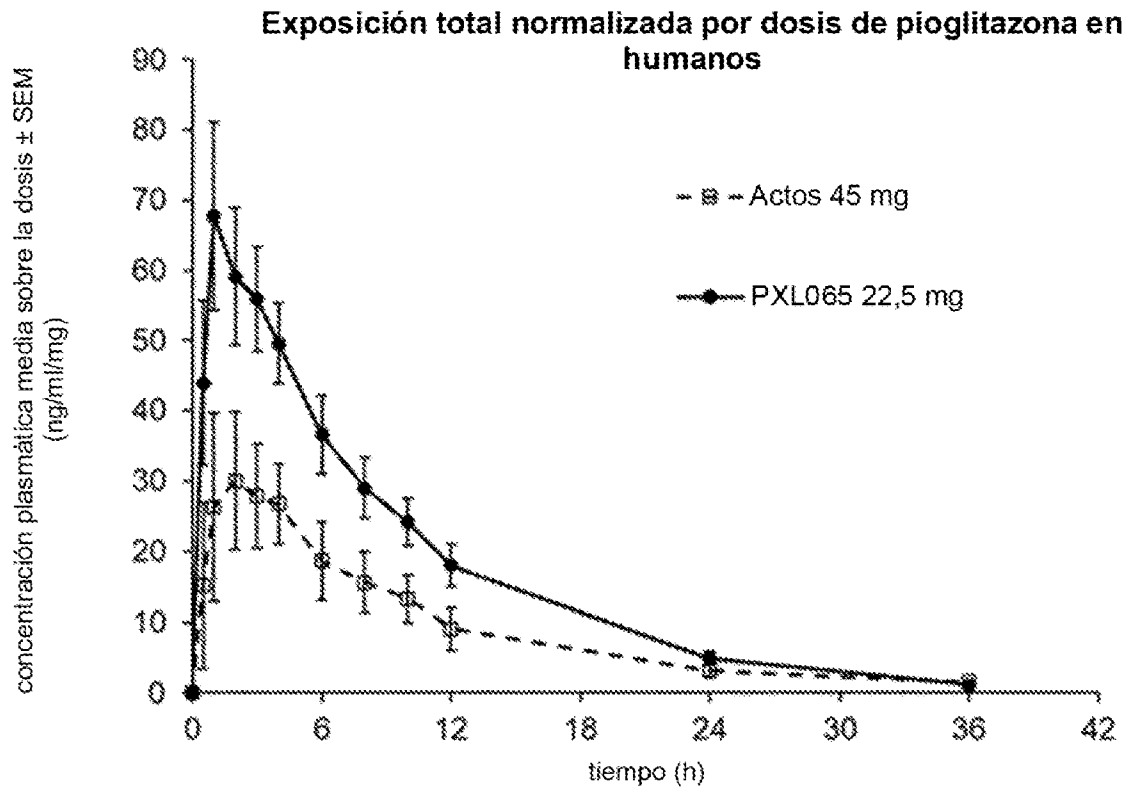


FIGURA 21

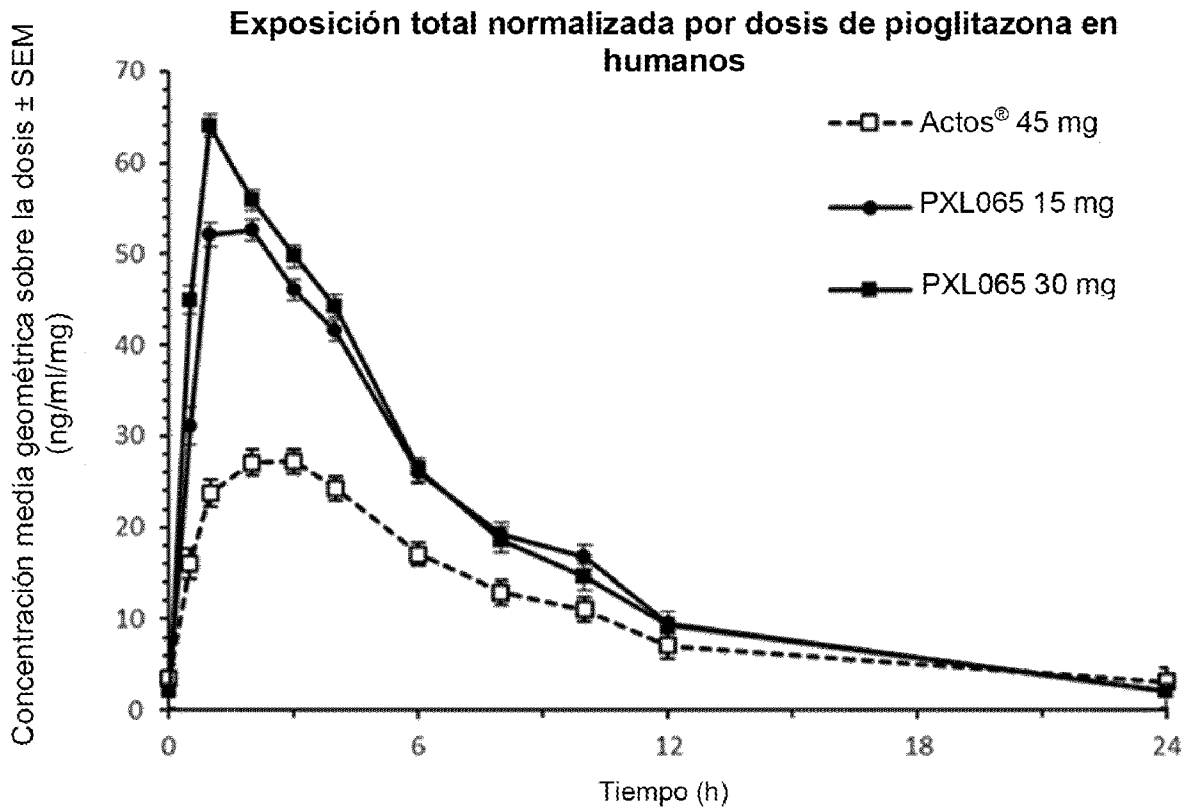


FIGURA 22