

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 279**

51 Int. Cl.:

A61K 31/433 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2020** **PCT/GB2020/052618**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2021** **WO21074646**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2020** **E 20799795 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023** **EP 4045038**

54 Título: **Nuevas formulaciones de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida**

30 Prioridad:

18.10.2019 GB 201915094

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2024

73 Titular/es:

BETAGENON AB (100.0%)
Västra Strandgatan 9B
903 26 Umeå, SE

72 Inventor/es:

EDLUND, THOMAS y
WESTMAN, JACOB

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 977 279 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

Nuevas formulaciones de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a sales de metales alcalinos de un ingrediente activo farmacéutico particular y al uso de tales sales en medicina. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones orales que comprenden sales de metales alcalinos molidas del ingrediente activo.

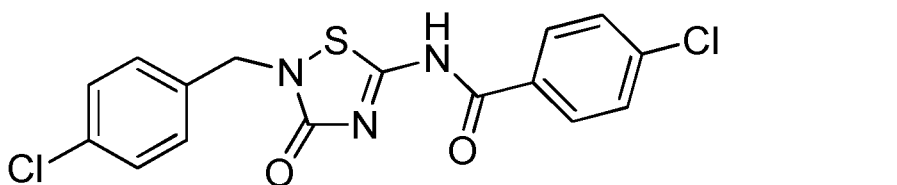
10 **Antecedentes de la invención**

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) es una enzima proteína quinasa que consta de tres subunidades de proteína y es activada por hormonas, citoquinas, ejercicio y estrés que disminuyen el estado de energía celular (por ejemplo, privación de glucosa). La activación de AMPK aumenta los procesos que generan adenosina 5'-trifosfato (ATP) (por ejemplo, oxidación de ácidos grasos) y frena otros como la síntesis de ácidos grasos, glicerolípidos y proteínas que consumen ATP, pero que no son muy necesarios para la supervivencia. Por el contrario, cuando a las células se les presenta un exceso sostenido de glucosa, la actividad de AMPK disminuye y aumenta la síntesis de ácidos grasos, glicerolípidos y proteínas. La AMPK, por lo tanto, es una enzima proteína quinasa que juega un papel importante en la homeostasis de la energía celular. Por lo tanto, la activación de AMPK se acopla a los efectos reductores de la glucosa y desencadena varios otros efectos biológicos, incluida la inhibición de la síntesis de colesterol, la lipogénesis, la síntesis de triglicéridos y la reducción de la hiperinsulinemia.

Dado lo anterior, la AMPK es un objetivo preferido para el tratamiento del síndrome metabólico y especialmente de la diabetes tipo 2, La AMPK también está involucrada en varias vías que son importantes para muchas enfermedades diferentes (por ejemplo, la AMPK también está involucrada en varias vías que son importantes en trastornos del SNC, fibrosis, osteoporosis, insuficiencia cardíaca y disfunción sexual).

La AMPK también participa en una serie de vías que son importantes en el cáncer. Varios supresores de tumores son parte de la vía AMPK. La AMPK actúa como un regulador negativo de la vía TOR de mamíferos (mTOR) y EF2, que son reguladores clave del crecimiento y la proliferación celular. Por lo tanto, la desregulación puede estar relacionada con enfermedades como el cáncer (así como la diabetes). En consecuencia, los activadores de AMPK pueden ser de utilidad como fármacos anticancerosos.

La 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (es decir, el compuesto de fórmula I) se describió por primera vez en el documento WO 2011/ 004162 y se ha demostrado que es un activador de AMPK.



Como agonista de AMPK (es decir, un activador de AMPK), el compuesto de fórmula I es útil en el tratamiento de trastornos o afecciones que mejoran mediante la activación de AMPK. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hiperinsulinemia y las afecciones asociadas, una afección/trastorno donde la fibrosis juega un papel, la disfunción sexual, la osteoporosis y las enfermedades neurodegenerativas.

Sigue existiendo la necesidad de mejorar la biodisponibilidad de los ingredientes activos, como la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida, *in vivo* para mejorar su eficacia en medicina. Los inventores han descubierto ahora que el uso de sales particulares del compuesto de fórmula I mejora sorprendentemente la biodisponibilidad de dicho compuesto *in vivo*.

La inclusión o discusión de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta descripción no debe tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

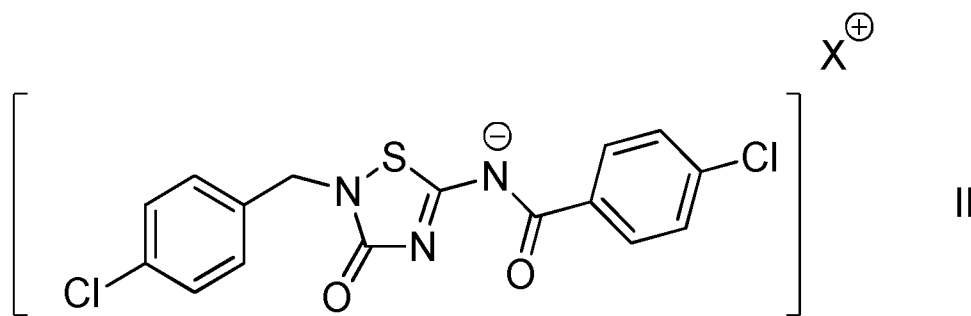
55 **Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una sal de metal alcalino de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

Los "metales alcalinos" son metales que se encuentran, junto con el hidrógeno, en el grupo I de la tabla periódica. Los

metales alcalinos son litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio. Por lo tanto, se entenderá que una "sal de metal alcalino" es un compuesto químico que consiste en un conjunto de cationes de uno o más metales alcalinos y aniones asociados.

En consecuencia, el término "una sal de metal alcalino de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida" se refiere a un compuesto que comprende cationes de metales alcalinos (por ejemplo, litio, rubidio, cesio y, en particular, sodio y potasio) y aniones de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. Por ejemplo, las sales de metales alcalinos de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida pueden denominarse compuestos de fórmula II,

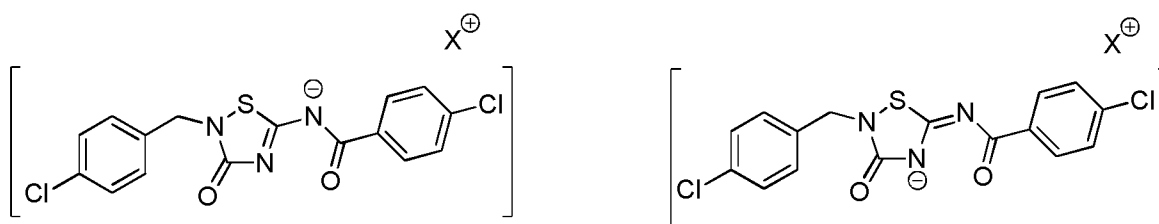


en donde X^+ representa el catión de metal alcalino (por ejemplo, litio, rubidio, cesio o, particularmente, sodio o potasio).

El experto en la técnica reconocerá que, cuando se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua), la sal de metal alcalino de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida puede disociarse en sus componentes aniónico y catiónico.

El nombre del compuesto 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se derivó usando el paquete de software disponible comercialmente Autonom (marca de software de nomenclatura proporcionado como complemento para su uso en el paquete de oficina Symyx Draw 2,1 (TM) comercializado por MDL Information Systems).

A lo largo de esta memoria descriptiva, las estructuras pueden o no presentarse con nombres químicos. Cuando surge cualquier duda en cuanto a la nomenclatura, prevalece la estructura. Cuando es posible que el compuesto exista como un tautómero (por ejemplo, en una forma de resonancia alternativa), la estructura representada representa una de las posibles formas tautoméricas, en donde la forma o las formas tautoméricas reales observadas pueden variar según factores ambientales tales como solvente, temperatura o pH. Todas las formas tautoméricas (y de resonancia) y las mezclas de estas se incluyen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, los siguientes tautómeros están incluidos dentro del alcance de la invención:



Para evitar dudas, las sales de metales alcalinos de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida son sólidas en condiciones ambientales y, por lo tanto, el alcance de la invención incluye todas sus formas amorfas, cristalinas y parcialmente cristalinas.

Las sales de metales alcalinos de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se puede hacer reaccionar con el hidróxido de metal alcalino apropiado, o un compuesto alternativo a base de metal alcalino. También pueden usarse técnicas de cambio de sal para convertir una sal en otra sal.

Cuando la venta se prepara a partir de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida, la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se puede preparar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se puede preparar de acuerdo con las técnicas descritas en la solicitud de patente internacional WO 2011/004162,

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tendrán su significado habitual que entiende un experto en la técnica a la que se refiere esta invención.

5 En modalidades particulares, la sal de metal alcalino de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida es una sal de sodio o potasio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. Preferiblemente, la sal es una sal de sodio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. Se ha encontrado que la sal de sodio exhibe una biodisponibilidad in vivo particularmente mejorada, como se evidencia por los datos en los ejemplos que muestran que la exposición del plasma aumenta cuando el ingrediente activo se
10 administra en esta forma.

Para evitar dudas, el experto entenderá que las referencias en el presente documento a aspectos particulares de la invención (como el primer aspecto de la invención) incluirán referencias a todas las modalidades y características particulares de esta, que las modalidades y características particulares pueden tomarse en combinación para formar
15 otras modalidades y características de la invención.

Las sales de acuerdo con el primer aspecto de la invención se denominan en la presente "sales de la invención".

Formulaciones farmacéuticas

20 Como se indica en la presente, las sales de la invención son útiles como agentes terapéuticos para tratar una variedad de trastornos o afecciones médicas. Típicamente, las sales de la invención se administrarán a un sujeto que las necesite en forma de una formulación farmacéutica.

25 De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio) de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. Dichas formulaciones se denominan en el presente documento formulaciones de la invención. Todas las modalidades y características particulares de estas descritas en este documento con respecto al primer aspecto de la invención se describen en este documento con respecto al segundo aspecto de la invención.

30 En modalidades particulares, la formulación farmacéutica comprende una sal tal como se define en el primer aspecto de la invención, incluyendo todas las modalidades y características particulares de esta, en donde dicha sal ha sido molida.

35 El término "molido" (que puede usarse indistintamente con otros términos de la técnica como "tamaño reducido", "triturado", "molido" y "pulverizado"), como se usa en este documento, se refiere a una muestra sólida (por ejemplo, gránulos) que se ha sometido a energía mecánica (por ejemplo, mediante molienda) para reducir el tamaño de partícula de la muestra sólida. Por ejemplo, las partículas gruesas se pueden descomponer en otras más finas, de manera que se reduce el tamaño medio de las partículas.

40 Se entenderá que la frase "la sal ha sido molida" se refiere a una sal de la invención (como se define en el primer aspecto de la invención) que ha sido obtenida por cualquier proceso que implique una etapa de molienda de dicha sal para que la partícula promedio el tamaño del producto de sal sólida sea menor que el tamaño de partícula promedio de una sal correspondiente de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida que se ha producido mediante un proceso conocido en la técnica pero que no se ha procesado para reducir su tamaño de
45 partícula.

La molienda se considera un enfoque "de arriba hacia abajo" para la producción de partículas finas. Por ejemplo, un fármaco sólido puede cortarse con cuchillas afiladas (por ejemplo, un molino de corte), golpearlo con martillos, someterlo a homogeneización a alta presión o triturarlo o comprimirlo aplicando presión (por ejemplo, un molino de rodillos o un mortero). Como normalmente se imparte una cantidad limitada de energía, las partículas producidas por dichos métodos siguen siendo relativamente gruesas. Los avances tecnológicos en los equipos de molienda han permitido la producción de partículas de fármaco ultrafinas de dimensiones micrométricas (es decir, el rango de unidades μm) o incluso submicrónicas (por ejemplo, el rango de unidades nm).
50

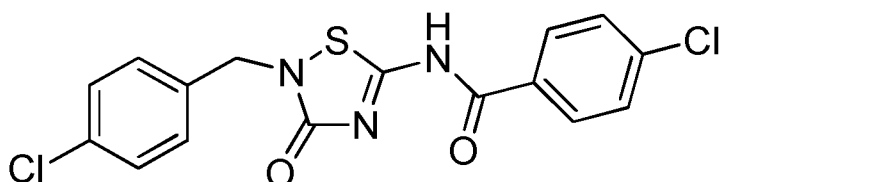
55 Ciertos procesos de molienda pueden caracterizarse como procesos de molienda en seco. Dichos procesos son los preferidos para el procesamiento de las sales de la invención.

La "molienda en seco" hace referencia a un proceso en el que un fármaco se muele en su estado seco, es decir, en ausencia de un medio líquido (por ejemplo, en ausencia sustancial de agua). En estado seco, el fármaco se puede moler solo o en presencia de uno o más componentes, como excipientes farmacéuticamente aceptables. Otros materiales abrasivos, como sales, pueden estar presentes durante el proceso de molienda para ayudar en la reducción del tamaño de las partículas. La energía mecánica impartida por la molienda en seco fomenta las interacciones entre las partículas del fármaco (y, opcionalmente, otras sustancias presentes) a través de las fuerzas de van der Waals o los enlaces de hidrógeno.
60
65

Se puede encontrar una revisión de los procesos de molienda para productos farmacéuticos en, por ejemplo, Loh *et al.*, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 10 (2015), 255-274. Los excipientes adecuados para su inclusión en partículas de fármacos son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Peltonen *et al.*, en Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies, ed. Thakur and Thakur, Wiley, volumen 4, capítulo 3, 67-87, y Nekkanti *et al.*, in Drug Nanoparticles - An Overview, The Delivery of Nanoparticles, IntechOpen.

Se ha encontrado que las sales y formulaciones de la invención (tal como se definen en el primer y segundo aspecto de la invención y todas las modalidades de esos aspectos) son sorprendentemente eficaces para mejorar (por ejemplo, aumentar) la biodisponibilidad de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida *in vivo* en comparación con una formulación farmacéutica que comprende 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en forma de base libre. La mejora en la biodisponibilidad puede demostrarse midiendo la $C_{\text{máx}}$ o el área bajo la curva (AUC) después de la administración de la formulación farmacéutica a un animal, típicamente un mamífero. Las sales y formulaciones de la invención son útiles en las terapias descritas en el presente documento en un sujeto que necesite dicha terapia. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

En el contexto de la presente invención, el término "base libre" se refiere a una forma de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida que no está en forma de sal. Por ejemplo, la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida no está en forma iónica (por ejemplo, aniónica) en asociación con uno o más iones de carga opuesta (por ejemplo, cationes). La 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida de base libre puede representarse como el compuesto de fórmula I,



Los términos " $C_{\text{máx}}$ " y "AUC" serán bien entendidos por el experto en la técnica para referirse, en el presente contexto, a la concentración plasmática máxima de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida después de la administración (por ejemplo, a un sujeto humano) y la integral de la curva de concentración/tiempo para esa sustancia después de la administración de la sal o formulación de la invención, respectivamente.

Se ha encontrado que la administración de sales del ingrediente activo resultó sorprendentemente en un aumento significativo en la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en comparación con la administración del compuesto en forma no salina (es decir, la forma libre de dicho compuesto).

Los estabilizadores, como los polímeros y los tensioactivos, se utilizan a menudo durante los procesos de molienda para aumentar la repulsión entre las partículas e inhibir la agregación. La agregación de partículas finamente molidas puede ocurrir durante la micronización, lo que en última instancia puede ralentizar el proceso de disolución y afectar la biodisponibilidad. Se ha encontrado que el aumento en la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida ocurre después de la administración de sal molida en seco del ingrediente activo incluso sin la adición de estabilizadores. Por tanto, en una modalidad, la formulación farmacéutica no comprende ningún estabilizador.

Así, la formulación del segundo aspecto de la invención es capaz de aumentar la biodisponibilidad de la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en comparación con formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma de base libre de la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

Cuando afirmamos "es capaz de aumentar la biodisponibilidad de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en comparación con las formulaciones farmacéuticas que comprenden la forma de base libre de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida", se entiende que la administración de una formulación que comprende la sal de la invención da como resultado una mayor fracción disponible sistémicamente de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida *in vivo* en comparación con la administración de una formulación que comprende 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida libre. El aumento de la cantidad de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida que está sistémicamente disponible tras la administración de una formulación que comprende la sal de la invención en comparación con la administración de una formulación que comprende 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida libre puede ser de al menos aproximadamente 10 %, (al menos) aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 100 % (es decir, 2 veces), aproximadamente 150 %, aproximadamente 200 % (es decir, 3 veces), aproximadamente 250 %, aproximadamente 300 % (es decir, 4 veces), aproximadamente 350 % o aproximadamente 400 % (es decir, 5 veces).

La mejora de la biodisponibilidad proporcionada por las formulaciones de la invención puede demostrarse utilizando

métodos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, la mejora en la biodisponibilidad puede demostrarse comparando los datos farmacocinéticos (por ejemplo, datos de AUC) de un sujeto al que se le ha administrado una formulación que comprende una sal de la invención con los datos correspondientes de un sujeto al que se le ha administrado una formulación farmacéutica que comprende 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en forma de base libre.

La molienda reduce el tamaño medio de las partículas que contienen la sal de metal alcalino de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. El alcance y la eficacia de la molienda pueden determinarse midiendo la distribución del tamaño de partícula de dichas partículas antes y después del proceso de molienda.

El término "distribución del tamaño de partículas" se refiere al número relativo de partículas presentes según el tamaño en una muestra sólida, como un polvo, un material granular o partículas dispersas en un fluido. La distribución del tamaño de las partículas afecta a las propiedades de una muestra sólida (por ejemplo, un polvo y similares) de muchas maneras. Hemos encontrado que la reducción del tamaño medio de partícula da como resultado una sorprendente mejora en la biodisponibilidad del producto farmacéutico resultante.

La distribución del tamaño de partícula de una muestra sólida se puede medir utilizando técnicas que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la distribución del tamaño de las partículas de una muestra sólida se puede medir mediante difracción láser, dispersión dinámica de la luz, análisis de imágenes (por ejemplo, análisis dinámico de imágenes), análisis de tamiz, análisis de elutriación del aire, conteo óptico, conteo por electrorresistencia, sedimentación, oscurecimiento por láser y espectroscopia acústica (por ejemplo, atenuación de ultrasonidos). Los métodos particulares que pueden mencionarse para medir la distribución del tamaño de partícula de las partículas de la sal de la invención son la dispersión de luz dinámica y la difracción láser.

Las distribuciones de tamaño de partículas también pueden determinarse en base a los resultados del análisis de tamiz. El análisis de tamiz presenta información sobre el tamaño de las partículas en forma de una curva S de masa acumulada retenida en cada tamiz frente al tamaño de malla del tamiz. Las métricas más utilizadas al describir las distribuciones de tamaño de partículas son los valores D (por ejemplo, D10, D50 y D90, que son las intersecciones del 10 %, 50 % y 90 % de la masa acumulada, respectivamente). La distribución del tamaño de partícula de la presente invención se define preferiblemente usando uno o más de tales valores. Los valores D representan esencialmente el diámetro de la esfera que divide la masa de la muestra en un porcentaje específico cuando las partículas están dispuestas sobre una base de masa ascendente. Por ejemplo, el valor D10 es el diámetro en el que el 10 % de la masa de la muestra se compone de partículas con un diámetro inferior a este valor. El valor D50 es el diámetro de la partícula que el 50 % de la masa de una muestra es menor y el 50 % de la masa de una muestra es mayor.

Las partículas que contienen una sal de la invención pueden tener una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de aproximadamente 10 μm (por ejemplo, de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 10 μm). Las partículas que consisten en la sal de la invención pueden tener una distribución de tamaño de partícula definida por un D50 de menos de aproximadamente 6 μm (por ejemplo, de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 6 μm). La distribución del tamaño de partícula de las partículas que consisten en la sal de la invención puede definirse además por un D10 de menos de aproximadamente 2 μm (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 2 μm). En modalidades particulares, la formulación comprende partículas que contienen la sal de la invención, teniendo dichas partículas una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de aproximadamente 10 μm .

Los parámetros de distribución del tamaño de partícula mencionados anteriormente pueden ser aplicables, individualmente o en combinación, a cualquier sal, mezcla o formulación dada. Por ejemplo, en modalidades particulares, la formulación comprende partículas que contienen la sal de la invención, teniendo dichas partículas una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de aproximadamente 10 μm y un D50 de menos de aproximadamente 6 μm .

La distribución del tamaño de partícula de las partículas que contienen la sal de la invención puede medirse por difracción láser, usando, por ejemplo, un analizador de tamaño de partícula (tal como un Shimadzu SALD-2300). Cuando dicho proceso implique la dispersión de la sustancia a analizar en un medio líquido (por ejemplo, agua), se puede utilizar una cantidad adecuada de un agente de dispersión, por ejemplo, Tween 20 (monolaurato de sorbitán de polietilenglicol).

La presente invención también abarca una formulación farmacéutica que comprende partículas que contienen la sal de la invención con cualquiera de las distribuciones de tamaño de partículas definidas en este documento, independientemente del proceso mediante el cual se producen las partículas.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica del segundo aspecto de la invención comprende partículas de la sal de la invención con cualquiera de las distribuciones de tamaño de partícula particulares descritas en este documento, en donde las partículas se obtienen mediante un proceso que implica la molienda de dicha sal.

Las formulaciones farmacéuticas del segundo aspecto de la invención se pueden preparar de acuerdo con la práctica

farmacéutica estándar y/o aceptada.

En una modalidad del segundo aspecto de la invención, la sal de la invención es el único ingrediente farmacéutico activo presente en las partículas que contienen la sal. En otra modalidad del segundo aspecto de la invención, la sal de la invención está presente en la formulación junto con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, o puede administrarse como parte de una terapia de combinación con uno o más ingredientes farmacéuticos activos.

Como se describe en el presente documento, las formulaciones del segundo aspecto de la invención pueden, por ejemplo, comprender partículas que contienen la sal de la invención cuya sal ha sido molida para que las partículas tengan una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de aproximadamente 10 µm.

Por tanto, de acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un proceso para preparar una formulación como se define anteriormente (es decir, una formulación de acuerdo con el segundo aspecto de la invención y todas sus modalidades), en donde el proceso comprende moler la sal de la invención, opcionalmente junto con uno o más excipientes, para producir partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de aproximadamente 10 µm.

En una modalidad del tercer aspecto de la invención, las partículas se muelen mediante molienda en seco. La molienda en seco normalmente implica la molienda de la sustancia (es decir, el fármaco) en ausencia sustancial de otros componentes (por ejemplo, en ausencia sustancial de cualquier otro componente de la formulación farmacéutica). Por lo tanto, en una modalidad, las partículas consisten esencialmente en la sal de la invención y tienen una distribución de tamaños de partículas como se define en este documento. En otra modalidad, las partículas consisten esencialmente en la sal de la invención y se han obtenido mediante molienda en seco.

Opcionalmente, la molienda en seco implica molienda por chorro. La molienda por chorro es un proceso de molienda que involucra corrientes de aire comprimido de alta velocidad para reducir el tamaño de las partículas del fármaco, típicamente desde el rango de 20 a 100 µm, hasta menos de 10 µm. La reducción del tamaño de las partículas se logra mediante una combinación de impacto (ya sea entre partículas o de partículas contra la pared de la cámara de molienda) y desgaste (cuando las partículas se mueven unas contra otras). El experto en la técnica apreciaría que se puede lograr el control del tamaño de partícula variando las condiciones de molienda de acuerdo con métodos que se conocen en la técnica.

En modalidades particulares del proceso del tercer aspecto de la invención, la sal de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se mezcla con uno o más excipientes después de la molienda de la sal de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

En otras modalidades del proceso del tercer aspecto de la invención, se puede introducir un recubrimiento entérico en la formulación en cualquier momento, siempre que la sal de la invención en la formulación resultante esté encapsulada dentro del recubrimiento entérico. Por ejemplo, cuando la formulación farmacéutica se proporciona en forma de cápsula o comprimido, el proceso puede comprender además la etapa de recubrir dicha cápsula o comprimido con el recubrimiento entérico antes o después (preferiblemente después) de que se haya incorporado la sal molida de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en dicha cápsula o comprimido. Alternativamente, el proceso puede comprender además el paso de aplicar el recubrimiento entérico a la sal molida de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida antes de la incorporación de dichas partículas en una cápsula o comprimido.

La molienda en seco puede ser útil para producir partículas que son generalmente de mayor tamaño que las obtenidas de la molienda en húmedo. Las distribuciones de tamaño de partícula particulares que pueden mencionarse en este contexto incluyen aquellas con un D90 de menos de 10 µm, menos de 9 µm, menos de 8 µm, menos de 7 µm o menos de 6 µm.

Más específicamente, las partículas que contienen la sal de la invención presente en una formulación definida en este documento pueden tener una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de aproximadamente 5 µm, aproximadamente 5,5 µm, aproximadamente 6 µm, aproximadamente 6,5 µm, aproximadamente 7 µm, aproximadamente 7,5 µm, aproximadamente 8 µm, aproximadamente 8,5 µm, aproximadamente 9 µm, aproximadamente 9,5 µm o aproximadamente 10 µm. Dichas distribuciones de tamaño de partícula se refieren preferiblemente a partículas que consisten esencialmente en la sal de la invención.

Preferiblemente, las partículas que contienen la sal de la invención tienen una distribución de tamaño de partícula definida por un D50 de menos de aproximadamente 6 µm, menos de aproximadamente 5 µm, menos de aproximadamente 4 µm, menos de aproximadamente 3 µm o menos de aproximadamente 2 µm.

La distribución del tamaño de partícula de las partículas que contienen la sal de la invención también puede estar definida por un D50 de aproximadamente 1 µm, aproximadamente 1,5 µm, aproximadamente 2 µm, aproximadamente 2,5 µm, aproximadamente 3 µm, aproximadamente 3,5 µm, aproximadamente 4 µm, aproximadamente 4,5 µm, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6 µm.

Aún más, las partículas que contienen la sal de la invención pueden tener una distribución de tamaño de partícula definida por un D10 de menos de aproximadamente 2 µm, menos de aproximadamente 1,5 µm o menos de aproximadamente 1 µm.

5 La distribución del tamaño de partícula de las partículas que contienen la sal de la invención también puede estar definida por un D10 de aproximadamente 0,5 µm, aproximadamente 1 µm, aproximadamente 1,5 µm o aproximadamente 2 µm.

10 Así, en una modalidad particular de la formulación (es decir, formulaciones de acuerdo con cualquier modalidad del segundo aspecto de la invención), las partículas que contienen la sal de la invención tienen una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de 9 µm; un D50 de menos de 6 µm; un D50 de menos de 5 µm; un D10 de menos de 2 µm; o un D10 de menos de 1,5 µm.

15 Las formulaciones del segundo aspecto de la invención generalmente se proporcionarán como una mezcla que comprende la sal de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse teniendo debidamente en cuenta la vía de administración pretendida de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables son preferiblemente químicamente inertes al compuesto activo y preferiblemente no tienen efectos secundarios perjudiciales o toxicidad bajo las condiciones de uso. Se pueden encontrar formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995). También se puede encontrar una breve revisión de los métodos de administración de fármacos en, por ejemplo, Langer, Science 249, 1527 (1990).

25 Se ha encontrado que los excipientes que modifican el pH son particularmente ventajosos en las formulaciones de la invención. Los excipientes que modifican el pH son aquellos que alteran sustancialmente el pH de una solución acuosa de una formulación en comparación con el pH de una solución acuosa de la misma formulación que de otro modo no comprende dichos excipientes. Un excipiente modificador de pH puede aumentar (o disminuir) el pH de una solución acuosa de una formulación (por ejemplo, a un pH de 8 o más) en comparación con una solución acuosa de la misma formulación que no comprende dicho excipiente. Dichos excipientes pueden ser útiles para aumentar (es decir, mejorar) la solubilidad acuosa y/o la estabilidad del compuesto de la invención en la formulación.

30 En las formulaciones de la invención, se ha encontrado que los excipientes básicos son útiles en combinación con las sales de la invención y dan como resultado una mejora en la solubilidad del compuesto. Así, en modalidades particulares del segundo aspecto de la invención, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente básico.

40 Como se usa en el presente documento, el término "excipiente básico" se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que aumenta el pH microambiental de la formulación. Se ha encontrado que la modulación del pH microambiental de una formulación mejora la disolución del ingrediente activo en la formulación, lo que a su vez puede conducir a una mayor absorción oral del ingrediente activo. Los excipientes básicos particulares que se pueden mencionar incluyen óxido de magnesio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio. En modalidades particulares, el excipiente básico es óxido de magnesio.

45 Así, de acuerdo con modalidades particulares, la formulación comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En particular, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un lubricante, un aglutinante, un relleno, un tensioactivo, un diluyente, un antiadherente, un recubrimiento, un saborizante, un colorante, un deslizante, un conservante, un edulcorante, un desintegrante, un adsorbente, un agente amortiguador, un antioxidante, un agente quelante, un potenciador de la disolución, un retardador de la disolución o un agente humectante.

50 Los excipientes farmacéuticamente aceptables particulares que pueden mencionarse incluyen manitol, PVP (polivinilpirrolidona) K30, lactosa, sacarosa, sorbitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina u otros ingredientes adecuados, así como agentes disgregantes y agentes lubricantes tales como docusato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. En la preparación de una formulación farmacéutica de la sal de la invención para administración oral, las partículas que contienen la sal de la invención (preferiblemente después de la molienda) se pueden mezclar, juntas o por separado, con manitol, PVP (polivinilpirrolidona) K30 y docusato de sodio. Así, en modalidades particulares, la formulación de la invención comprende PVP K30, docusato de Na y manitol.

65 Dichas mezclas pueden transformarse en pellets o gránulos, o comprimirse en comprimidos. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen formulaciones que se proporcionan en forma de comprimidos, minicomprimidos, bloques, pellets, partículas, gránulos o polvo para administración oral.

El experto en la técnica comprenderá que las formulaciones descritas en el presente documento pueden actuar

sistémicamente y, por lo tanto, pueden administrarse en consecuencia usando técnicas adecuadas conocidas por los expertos en la técnica. Las formulaciones que se describen en el presente documento normalmente se administrarán por vía oral, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Así, la formulación farmacéutica del segundo aspecto de la invención es preferentemente una formulación farmacéutica oral.

5 Las formulaciones de la invención se pueden preparar para administración oral en forma de cápsula. Por ejemplo, se pueden preparar cápsulas como las cápsulas de gelatina blanda que contienen la sal de la invención sola o junto con un vehículo adecuado, por ejemplo, aceite vegetal, grasa, etc. De manera similar, las cápsulas de gelatina dura pueden contener la sal de la invención sola o en combinación con ingredientes sólidos en polvo como un disacárido (por ejemplo, lactosa o sacarosa), un azúcar de alcohol (por ejemplo, sorbitol o manitol), un almidón vegetal (por ejemplo, fécula de patata o almidón de maíz), un polisacárido (por ejemplo, amilopectina o derivados de la celulosa) o un agente gelificante (por ejemplo, gelatina).

10 Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen formulaciones que se proporcionan en forma de cápsula o comprimido, por ejemplo, para administración oral.

15 Las preparaciones destinadas a la administración oral pueden comprender además un recubrimiento entérico para evitar o minimizar la disolución o desintegración en el entorno gástrico. Como tales, las preparaciones orales (por ejemplo, cápsulas o comprimidos) recubiertas con un recubrimiento entérico pueden proporcionar una liberación dirigida de la sal de la invención en el intestino delgado. Por ejemplo, el recubrimiento entérico puede estar presente en la superficie de la formulación (por ejemplo, en la superficie de un comprimido o una cápsula), o cada una de las partículas que contienen la sal de la invención se puede recubrir con el recubrimiento entérico. Por lo tanto, en modalidades particulares, la formulación comprende además un recubrimiento entérico.

20 Puede ser deseable minimizar la disolución o desintegración de una cápsula o comprimido (y similares) en el entorno gástrico y/o proporcionar una liberación dirigida del ingrediente activo en el intestino delgado. Así, en modalidades particulares, el recubrimiento entérico está presente en dicha cápsula o comprimido. Por ejemplo, dicho revestimiento se puede proporcionar como una capa exterior sobre dicha cápsula o comprimido.

25 Alternativamente, las partículas que contienen la sal de la invención pueden recubrirse individualmente con el recubrimiento entérico y dichas partículas recubiertas pueden cargarse en una cápsula o comprimirse en un comprimido. Así, en modalidades particulares, la cápsula o comprimido contiene partículas que comprenden la sal de la invención y cada partícula está recubierta con el recubrimiento entérico.

30 El término "recubrimiento entérico" se refiere a una sustancia (por ejemplo, un polímero) que se incorpora a un medicamento oral (por ejemplo, se aplica sobre la superficie de un comprimido, una cápsula, partículas o gránulos) y que inhibe la disolución o desintegración del medicamento en el ambiente gástrico. Los recubrimientos entéricos suelen ser estables al pH altamente ácido que se encuentra en el estómago, pero se descomponen rápidamente en el pH relativamente básico del intestino delgado. Por lo tanto, los recubrimientos entéricos evitan la liberación del ingrediente activo del medicamento hasta que llega al intestino delgado.

35 Cualquier recubrimiento entérico conocido por el experto puede usarse en la presente invención. Los materiales de recubrimiento entérico particulares que pueden mencionarse incluyen aquellos que comprenden cera de abeja, goma laca, una resina polimérica de alquilcelulosa (por ejemplo, polímeros de etilcelulosa, carboximetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o una resina polimérica acrílica (por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de metilo, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico, copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de metacrilato de metilo, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo, acetato ftalato de celulosa, y acetato ftalato de polivinilo. Una resina poliacrílica particular que puede mencionarse es la resina poliacrílica HB-50,

40 Preferiblemente, la formulación farmacéutica del segundo aspecto de la invención comprende partículas molidas de la sal de la invención, teniendo dichas partículas cualquiera de las distribuciones de tamaño de partícula particulares descritas en la presente, y en donde la formulación comprende además un recubrimiento entérico. Así, en modalidades particulares, en la formulación farmacéutica del segundo aspecto de la invención la sal de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se ha molido de modo que las partículas que contienen la sal tengan una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de 10 µm, y la formulación comprende además un recubrimiento entérico.

45 Las formulaciones farmacéuticas que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que la sal de la invención está presente en una cantidad total que es al menos el 1 % (o al menos 10 %, al menos 30 % o al menos 50 %) en peso

de la formulación. Es decir, la relación en peso de la sal de la invención a la totalidad de los componentes (es decir, la sal de la invención y todos los excipientes farmacéuticos, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes y vehículos) de la formulación farmacéutica es al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos 30:70 o al menos 50:50).

5 Una "cantidad terapéuticamente eficaz", una "cantidad eficaz" o una "dosificación", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de una sal de la invención que es suficiente para producir un efecto deseado, que puede ser un efecto terapéutico y/o beneficioso. La cantidad o dosis eficaz variará en función de la edad o el estado general del sujeto (por ejemplo, un ser humano), la gravedad de la afección tratada, los agentes particulares administrados, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable utilizado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en la técnica. Según corresponda, una "cantidad terapéuticamente efectiva", "cantidad efectiva" o "dosificación" en cualquier caso individual pueden ser determinadas por un experto en la técnica con referencia a los textos y literatura pertinentes y/o usando experimentación de rutina. Los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto.

15 El experto en la técnica entenderá que las formulaciones de la invención pueden administrarse (por ejemplo, por medio de una o más preparaciones como se describe en el presente documento) en dosis variables, siendo las dosis adecuadas determinadas fácilmente por un experto en la técnica. La dosis total de la sal de la invención que se va a administrar a un sujeto que la necesite puede oscilar entre 0,01 y 2000 mg/kg de peso corporal por día (mg/kg/día), entre 0,1 y 500 mg /kg/día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Tales dosis pueden ser, por ejemplo, dosis orales de las formulaciones del segundo aspecto de la invención.

25 Cuando se administra por vía oral, el tratamiento con dichas formulaciones (incluidas las cápsulas que contienen tales formulaciones) puede comprender la administración de una formulación de dosis unitaria que contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 3000 mg de la sal de la invención, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg), de la sal de la invención. Ventajosamente, el tratamiento puede comprender la administración de la sal de la invención (incluidas las cápsulas que contienen dicha formulación) en una dosis única diaria. Alternativamente, la dosis diaria total de la sal de la invención se puede administrar en dosis divididas dos, tres o cuatro veces al día (por ejemplo, dos veces al día con referencia a las dosis descritas en este documento, como una dosis de 100 mg, 250 mg, 500 mg o 1000 mg dos veces al día). El médico experto reconocerá que la dosificación variará de un sujeto a otro.

35 En modalidades particulares, la dosis diaria de la sal de la invención administrada a un sujeto está en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg.

40 El término "aproximadamente", como se usa en la presente cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad de un compuesto, dosis, tiempo, temperatura y similares, se refiere a variaciones del 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, 0,5 % o incluso 0,1 % de la cantidad especificada. Se contempla que, en cada caso, tales términos pueden reemplazarse con la anotación " ± 10 %", o similar (o mediante la indicación de una variación de una cantidad específica calculada en función del valor en cuestión). También se contempla que, en cada caso, tales términos pueden eliminarse.

45 Para evitar dudas, la dosis administrada a un sujeto, particularmente a un sujeto humano, en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica en el sujeto durante un período de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la selección de la composición y dosis exactas y el régimen de suministro más adecuado se verán influenciados además, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y gravedad de la afección a tratar, y la condición física y agudeza mental del receptor, así como la potencia del compuesto específico, la edad, la condición, el peso corporal, el sexo y la respuesta del sujeto que se va a tratar, y el estadio/gravedad de la enfermedad.

50 En cualquier caso, el médico, u otra persona experta, podrá determinar de forma rutinaria la dosis real que será más adecuada para un sujeto individual. Las dosis mencionadas anteriormente son ejemplares del caso promedio; por supuesto, puede haber casos individuales que ameritan intervalos de dosificación más altos o más bajos, los cuales están dentro del alcance de esta invención.

Usos médicos

60 Cualquier referencia a métodos de tratamiento mediante terapia en la presente descripción debe interpretarse como referencias a sales y formulaciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en esos métodos.

La sal de la invención y sus formulaciones son útiles como productos farmacéuticos.

65 La sal de la invención (es decir, una sal como se define en el primer aspecto de la invención, incluidas todas las modalidades y características particulares de esta), y sus formulaciones (es decir, una formulación como se define en el segundo aspecto de la invención, incluidas todas las modalidades y características particulares de esta), puede ser

particularmente útil en el tratamiento de un trastorno o afección mejorada por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Así, en un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de una sal de la invención, o una formulación que comprende dicha sal, como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK.

De manera similar, se proporciona un método para tratar un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK que comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de la invención o una formulación que comprende dicha sal. Asimismo, se proporciona la sal de la invención (o una formulación que comprende dicha sal) para usar en un método de tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK.

Por "activar AMPK", queremos decir que el nivel de fosforilación en estado estacionario de la fracción Thr-172 de la subunidad AMPK- α aumenta en comparación con el nivel de fosforilación en estado estacionario en ausencia de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. Alternativamente, o además, nos referimos a que hay un mayor nivel de estado estacionario de fosforilación de cualquier otra proteína corriente abajo de la AMPK, como la acetil-CoA carboxilasa (ACC).

Los expertos en la técnica entenderán que los términos "trastorno o afección mejorados por la activación de AMPK" incluyen el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hiperinsulinemia y las afecciones asociadas, una condición/trastorno donde la fibrosis juega un papel, la disfunción sexual, la osteoporosis y las enfermedades neurodegenerativas.

Los expertos en la técnica entenderán que el término "cáncer" incluye una o más enfermedades de la clase de trastornos que se caracterizan por la división descontrolada de las células y la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, ya sea por crecimiento directo en tejido adyacente por invasión, proliferación o por implantación en sitios distantes por metástasis. Por "proliferación" incluimos un aumento en el número y/o tamaño de las células cancerosas. Por "metástasis" nos referimos al movimiento o migración (por ejemplo, invasividad) de células cancerosas desde un sitio de tumor primario en el cuerpo de un sujeto a una o más áreas dentro del cuerpo del sujeto (donde las células pueden formar tumores secundarios). La 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida es capaz de inhibir la proliferación de células cancerosas y la metástasis de células cancerosas.

Por lo tanto, las formulaciones de la invención pueden ser adecuadas para usar en el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, incluidos todos los tumores (tumores no sólidos y, preferiblemente, sólidos, tales como carcinoma, adenoma, adenocarcinoma, cáncer de sangre, independientemente del órgano). Por ejemplo, las células cancerosas pueden seleccionarse del grupo que consiste en células cancerosas de mama, conducto biliar, cerebro, colon, estómago, órganos reproductores, tiroides, sistema hematopoyético, pulmón y vías respiratorias, piel, vesícula biliar, hígado, nasofaringe, sistema nervioso células, riñón, próstata, glándulas linfáticas y tracto gastrointestinal. Preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de colon (incluidos los adenomas colorrectales), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama posmenopáusico), cáncer de endometrio, cánceres del sistema hematopoyético (por ejemplo, leucemia, linfoma, etc.), cáncer de tiroides, cáncer de riñón, adenocarcinoma de esófago, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado y cáncer de cuello uterino. Más preferiblemente, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de colon, próstata y, en particular, cáncer de mama. Cuando el cáncer es un tumor no sólido, es preferiblemente un tumor hematopoyético tal como una leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC). Preferiblemente, las células cancerosas son células de cáncer de mama.

Los expertos en la técnica entenderán que el término "diabetes" (es decir, diabetes mellitus) se refiere tanto a la diabetes tipo 1 (dependiente de insulina) como a la diabetes tipo 2 (independiente de insulina), ambas implican un mal funcionamiento de la homeostasis de la glucosa. Las sales de la invención y las formulaciones de estas pueden ser particularmente adecuadas para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 1 y/o diabetes tipo 2,

Los expertos en la técnica entenderán que el término "hiperinsulinemia o una afección asociada" incluye la hiperinsulinemia, la diabetes de tipo 2, la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la dislipidemia, el hiperinsulinismo en la infancia, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, obesidad, enfermedades del hígado graso, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, enfermedades cerebrovasculares como el ictus, lupus eritematoso sistémico, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de ovario poliquístico. Otros estados patológicos incluyen enfermedad renal progresiva tal como insuficiencia renal crónica.

En particular, las sales de la invención y las formulaciones de estas pueden ser adecuadas para su uso en el tratamiento de la obesidad asociada con hiperinsulinemia y/o enfermedad cardiovascular asociada con hiperinsulinemia.

Las sales de la invención y las formulaciones de estas también pueden ser adecuadas para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca, en las que dicha enfermedad cardiovascular no está asociada con hiperinsulinemia. De manera similar, las sales de la invención y las formulaciones de estas también

pueden ser adecuadas para usar en el tratamiento de la obesidad que no está asociada con la hiperinsulinemia. Para evitar dudas, el tratamiento de la obesidad y/o enfermedad cardiovascular (tal como insuficiencia cardíaca) donde la activación de AMPK puede ser beneficiosa se incluye dentro del alcance de la invención.

- 5 Una afección/trastorno donde la fibrosis juega un papel incluye (pero no se limita a) la cicatrización, los queloides, la esclerodermia, la fibrosis pulmonar (incluida la fibrosis pulmonar idiopática), la fibrosis sistémica nefrogénica y la fibrosis cardiovascular (incluida la fibrosis endomiocárdica), la esclerosis sistémica, la cirrosis hepática, la degeneración macular ocular, la retinopatía retiniana y vítrea, la enfermedad de Crohn/inflamatoria intestinal, la formación de tejido cicatricial posquirúrgico, la fibrosis inducida por la radiación y los fármacos quimioterapéuticos, y
10 la fibrosis cardiovascular.

La sal de la invención también puede ser útil en el tratamiento de la disfunción sexual (por ejemplo, el tratamiento de la disfunción eréctil). La sal de la invención también puede ser útil en el tratamiento de la inflamación.

- 15 Las enfermedades neurodegenerativas que pueden mencionarse incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, los trastornos de la poliglutamina, como la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), la atrofia dentadorrubral y palidoluisiana (DRPLA), y un número de ataxias espinocerebelosas (SCA).

- 20 El experto entenderá que las referencias al "tratamiento" de una afección particular (o, de manera similar, a "tratar" de esa afección) tomarán su significado normal en el campo de la medicina. En particular, los términos pueden referirse a lograr una reducción en la gravedad y/o frecuencia de aparición de uno o más síntomas clínicos asociados con la afección, a juicio de un médico que atiende a un sujeto que tiene o es susceptible de tener dichos síntomas.

- 25 Como se usa en el presente documento, las referencias a un sujeto (o a sujetos) se refieren a un sujeto vivo que está siendo tratado o que recibe medicina preventiva, incluidos los sujetos mamíferos (por ejemplo, humanos). En particular, las referencias a un sujeto se refieren a un sujeto humano.

- 30 El experto entenderá que tal tratamiento o prevención se realizará en un sujeto que lo necesite. La necesidad de un sujeto de tal tratamiento o prevención puede evaluarse por los expertos en la técnica mediante el uso de técnicas de rutina.

- 35 En el contexto de la presente invención, un "sujeto que necesita" la sal de la invención incluye un sujeto que sufre un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK.

Como se usa en la presente descripción, los términos "enfermedad" y "trastorno" (y, de manera similar, los términos afección, enfermedad, problema médico, y similares) pueden usarse de manera indistinta.

- 40 Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la administración de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en forma de una sal de la invención mejora la biodisponibilidad de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en la circulación sistémica. Se ha demostrado que las formulaciones que comprenden una sal de la invención proporcionan un aumento de aproximadamente dos veces en la biodisponibilidad de la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en determinadas circunstancias en comparación con una formulación que comprende 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en forma de base libre.
45

- Las sales de la invención (y formulaciones de estas) pueden tener la ventaja de ser más eficaces que, ser menos tóxicas que, tener una acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbidas que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, una mayor biodisponibilidad oral y/o un menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles con respecto a otras terapias conocidas en el estado de la técnica, ya sea para su uso en las indicaciones mencionadas anteriormente o de otro modo. En particular, las formulaciones de la invención pueden tener la ventaja de que son más eficaces y/o exhiben propiedades ventajosas *in vivo*.
50

55 Figuras

Los siguientes dibujos se proporcionan para ilustrar varios aspectos del presente concepto inventivo y no pretenden limitar el alcance de la presente invención a menos que se especifique en la presente.

- 60 La Figura 1 muestra los resultados comparativos de estudios farmacocinéticos orales que utilizan 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 1) en una suspensión y en cápsulas no recubiertas, y sal de sodio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 2) y sal de potasio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 3) por separado en cápsulas no recubiertas.

- 65 La Figura 2 muestra los resultados comparativos de los estudios farmacocinéticos orales usando el Compuesto 1

en una suspensión y en cápsulas con recubrimiento entérico, y el Compuesto 2 y el Compuesto 3 por separado en cápsulas con recubrimiento entérico.

Las Figuras 3 y 4 muestran los resultados de $C_{\text{máx}}$ absolutos y relativos para las formulaciones del Compuesto 1 como suspensión y en cápsulas no recubiertas, y el Compuesto 2 y el Compuesto 3 por separado en cápsulas no recubiertas.

Las Figuras 5 y 6 muestran los resultados de AUC absolutos y relativos para las formulaciones del Compuesto 1 como suspensión y en cápsulas no recubiertas, y el Compuesto 2 y el Compuesto 3 por separado en cápsulas no recubiertas.

Las Figuras 7 y 8 muestran los resultados de $C_{\text{máx}}$ absolutos y relativos para las formulaciones del Compuesto 1 como suspensión y en cápsulas con recubrimiento entérico, y el Compuesto 2 y el Compuesto 3 por separado en cápsulas con recubrimiento entérico.

Las Figuras 9 y 10 muestran los resultados de AUC absolutos y relativos para las formulaciones del Compuesto 1 como suspensión y en cápsulas con recubrimiento entérico, y el Compuesto 2 y el Compuesto 3 por separado en cápsulas con recubrimiento entérico.

Ejemplos

Abreviaturas

AUC_{0-t}: Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta la última concentración cuantificable

AUC_{0-∞}: Área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito

p.c.: Peso corporal

CE: Energía de colisión

CL: Aclaramiento

$C_{\text{máx}}$: Concentración plasmática máxima.

CXP: Potencial de salida de colisión

DLS: Dispersión dinámica de la luz

DP: Potencial de desagrupamiento

EP: Potencial de entrada

h: Horas

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

ISD: Estándar interno

K₂EDTA Ácido etilendiaminotetraacético dipotásico

LC: Cromatografía líquida

LC-MS/MS: Cromatografía líquida: espectrometría de masas (en tandem)

LS: Dispersión de la luz

MRT: Tiempo medio de residencia.

min: Minutos

PVP K30: Polivinilpirrolidona K 30

rpm: Revoluciones por minuto

RT: Temperatura ambiente

$T_{1/2}$: Semivida

$T_{\text{máx}}$: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima

v/v: Volumen por volumen

p/v: Peso por volumen

La presente invención se describirá adicionalmente por referencia a los siguientes Ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

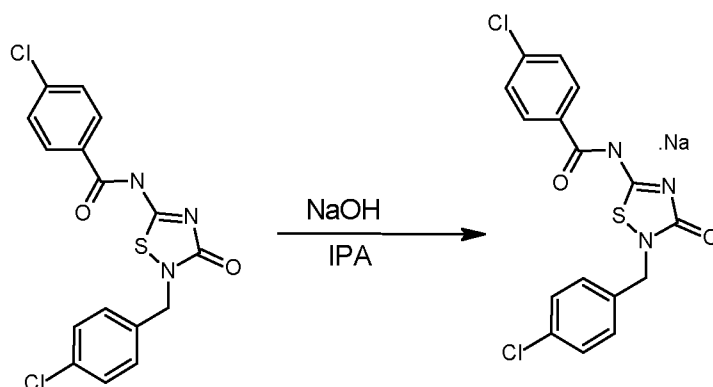
Materiales

El 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (compuesto 1), la sal de sodio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (compuesto 2) y la sal de potasio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (compuesto 3) fueron preparados por Anthem Biosciences.

El docusato de sodio, PVP K30 y manitol fueron suministrados por Sigma-Aldrich.

Preparación 1 - Sal de sodio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 2)

Esquema:

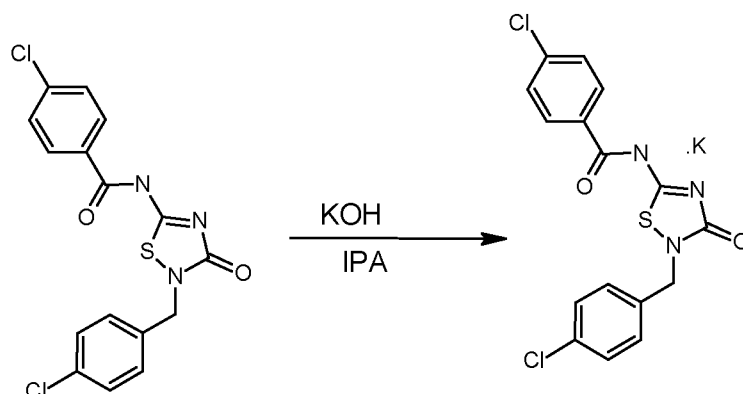


Procedimiento:

- 5 A una suspensión de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (100 g, 0,2629 mol) en isopropanol (1,0 L) se añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio (11,56 g, 0,2891 mol) en agua (100 mL) a 25 ± 5 °C. La masa se agitó durante 3 h a 25 ± 5 °C y se enfrió a 5 ± 5 °C. La masa se agitó durante 3 h a 5 ± 5 °C y se filtró para recoger los sólidos. Los sólidos se lavaron con isopropanol (300 mL) y se secaron durante 8 h a presión reducida a 35 ± 5 °C. Los sólidos secos se micronizaron dos veces utilizando un molino de chorro de aire con 4,0 kg/cm²
- 10 de presión primaria, 7,0 kg/cm² de presión secundaria y tornillo alimentador con 8 RPM para aislar la sal de sodio deseada como un sólido blanco (50 g, 48 %).

Preparación 2 - Sal de potasio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 3)

- 15 Esquema:



Procedimiento:

- 20 A una suspensión de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (100 g, 0,2629 mol) en isopropanol (1,0 L) se añadió lentamente una solución de hidróxido de potasio (16,22 g, 0,2891 mol) en agua (100 mL) a 25 ± 5 °C. La masa se agitó durante 3 h a 25 ± 5 °C y se enfrió a 5 ± 5 °C. La masa se agitó durante 3 h a 5 ± 5 °C y se filtró para recoger los sólidos. Los sólidos se lavaron con isopropanol (300 mL) y se secaron durante 8 h a presión reducida a 35 ± 5 °C. Los sólidos secos se micronizaron dos veces utilizando un molino de chorro de aire con 4,0 kg/cm²
- 25 de presión primaria, 7,0 kg/cm² de presión secundaria y tornillo alimentador con 8 RPM para aislar la sal de potasio deseada como un sólido blanco (55 g, 50 %).

Ejemplo 1 – productos molidos

- 30 Se realizó la molienda para los Ejemplos 1a a 1c utilizando un molino de chorro de aire (Código de equipo: CP-AJM-01; Promas engineers) con los siguientes parámetros:

Parámetro	Valor
Presión primaria (argón/nitrógeno)	4,0 kg/cm ²
Presión secundaria (argón/nitrógeno)	7,0 kg/cm ²
RPM del tornillo alimentador	8

- 35 La micronización se repitió en todos los ejemplos realizando la molienda por chorro de aire por segunda vez usando

los mismos parámetros. Esto permitió que el tamaño de partícula D90 se redujera a menos de 10 µm.

Análisis de tamaño de partículas

5 Reactivos

Nombre	Grado
Agua	HPLC
Tween 20	Reactivo de laboratorio

Instrumento

Equilibrio	Equilibrio analítico
Analizador de tamaño de partículas	Shimadzu SALD-2300

10

Parámetro de método

Método de dispersión	Técnica de medición de celda de flujo con muestreador
Índice de refracción	3,00-0,20i (casi igual a Fraunhofer)
Agente de dispersión	Tween 20
Velocidad de la bomba	5,0
Tiempo de sonicación	10
Blanco	4 gotas de Tween 20 en 25 mL de agua

Preparativos

15

Se añadieron cuatro gotas de Tween 20 a 25 ml de agua y la mezcla se sonicó durante 3 minutos para formar la solución dispersante.

20

Se transfirieron 0,05 g de material molido a un vaso de precipitados de vidrio de 250 ml. Se añadieron 25 ml de la solución dispersante (mezcla de Tween 20/agua) al vaso de precipitados con agitación continua durante 2 a 3 minutos. La suspensión se transfirió a la unidad de medición y las mediciones de la distribución del tamaño de partícula se realizaron por triplicado.

Tabla 1: Resultados de tamaño de partícula promedio para productos molidos en seco

Compuesto n.º	Ejemplo n.º	Molienda	Distribución del tamaño de partícula (µm)			
			D10	D50	D90	D100
1	Ejemplo 1a	Antes de la molienda	13,5	28,0	55,2	187,0
	Ejemplo 1b	Después de la 1ª molienda	1,8	5,0	11,4	33,7
	Ejemplo 1c	Después de la 2ª molienda	1,2	3,7	8,3	21,4

25

(continuación)

Compuesto n.º	Ejemplo n.º	Molienda	Distribución del tamaño de partícula (µm)			
			D10	D50	D90	D100
2	Ejemplo 1d	Antes de la molienda	1,11	7,62	31,7	185
	Ejemplo 1e	Después de la 1ª molienda	0,508	3,58	11,5	31,1
	Ejemplo 1f	Después de la 2ª molienda	0,414	2,70	8,29	24,0
3	Ejemplo 1g	Antes de la molienda	0,876	13,4	205	665
	Ejemplo 1h	Después de la 1ª molienda	0,382	3,64	26,2	584
	Ejemplo 1i	Después de la 2ª molienda	0,289	1,57	11,7	35,3

Ejemplos 2 a 8 - Estudios farmacocinéticos orales de dosis única en conejos

5 Los estudios que se detallan a continuación (y denominados Ejemplos 2 a 8) se realizaron para proporcionar datos farmacocinéticos orales de dosis única comparativos para el Compuesto 1, así como las sales de sodio y potasio de ese compuesto, usando cápsulas sin recubrimiento y con recubrimiento entérico en conejos blancos de Nueva Zelanda macho.

10 *Preparación de la formulación*

1. Cápsulas

Se utilizaron cápsulas listas para usar con recubrimiento entérico y sin recubrimiento. Las cápsulas se obtuvieron de CapsulCN International Co., Ltd.

El Compuesto 1 se hizo usando el proceso descrito en WO 2011/004162 y se molió como se describe en el Ejemplo 1c. Las cápsulas de gelatina sin recubrir o con recubrimiento entérico se llenaron individualmente con 180 mg del Compuesto 1 molido en seco junto con los excipientes acompañantes como se indica. Ambos tipos de cápsulas se

20 llenaron con el Compuesto 1 junto con 1,8 mg de docusato de sodio, 0,18 mg de PVP K30 y 9 mg de manitol.

De manera similar, para el Compuesto 2, las cápsulas de gelatina sin recubrimiento o con recubrimiento entérico se

25 llenaron individualmente con 180 mg del Compuesto 2 molido en seco (como se obtuvo en el Ejemplo 1f) junto con 1,8 mg de docusato de sodio, 0,18 mg de PVP K30 y 9 mg de manitol.

Para el Compuesto 3, las cápsulas de gelatina sin recubrimiento o con recubrimiento entérico se llenaron

30 individualmente con 90 mg del Compuesto 3 molido en seco (como se obtuvo en el Ejemplo 1i) junto con 0,90 mg de docusato de sodio, 0,09 mg de PVP K30 y 4,50 mg de manitol.

Una vez preparadas, las cápsulas se almacenaron en un desecador entre 19 y 25 °C antes de su administración a los

animales.

Los detalles de las formulaciones se resumen en la Tabla 2.

35 2. Suspensiones

El Compuesto 1 se hizo usando el proceso descrito en WO 2011/004162,

Se preparó una solución de metilcelulosa al 2 % p/v en amortiguador de fosfato 4 mM, pH 7,4.

- 5 Se añadieron 40 ml de la solución de metilcelulosa al 2 % p/v a un matraz cónico de 250 ml junto con 10 g de perlas de vidrio de 2 mm y se agitó vigorosamente. El Compuesto 1 (720 mg) se añadió lentamente a la solución y la mezcla se agitó continuamente durante 1 hora. El homogeneizado se transfirió a un matraz separado y se registró su pH. La formulación en suspensión se preparó antes de la administración a los animales.

10 Cría de animales

Los conejos (blancos de Nueva Zelanda; machos) se alojaron en condiciones estándares de laboratorio, en una habitación con aire acondicionado y monitoreo ambiental con suministro de aire fresco adecuado (10-15 cambios de aire por hora), temperatura ambiente (22 ± 3 °C) y humedad relativa del 30 al 70 %, con un ciclo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad. La temperatura y la humedad relativa se registraron una vez al día.

- 15 Cada animal se alojó en una jaula para conejos estándar de acero inoxidable SS-304 (Tamaño: 24" de largo x 18" de ancho x 18" de alto) con malla de acero inoxidable y bandeja inferior removible para desechar los desechos, tolva de alimentos para almacenar alimentos granulados, soporte para botella de agua potable y tubo de sifón y portaetiquetas. Se proporcionó mazorca de maíz limpia y esterilizada como material de cama.

Los animales fueron alimentados *ad libitum* durante los períodos de aclimatación y experimentales, con alimento para conejos Krishna Valley Agrotech.

- 25 Se suministró agua *ad libitum* durante los períodos de aclimatación y experimental. El agua de un purificador y filtro de agua Aqua guard se esterilizó en autoclave y se proporcionó en botellas de agua de polipropileno con tubos de succión de acero inoxidable.

Aclimatación

- 30 Los animales se aclimataron durante un período mínimo de 1 semana (7 días) a las condiciones de la sala de la instalación y se observaron los signos clínicos diariamente. El examen veterinario de todos los animales se realizó el día de la recepción, diariamente y el día de la aleatorización.

35 Agrupamiento

El agrupamiento de los animales se realizó por el método de estratificación y aleatorización del peso corporal. Los animales seleccionados para el estudio fueron pesados y agrupados en rangos de peso corporal. Estos conejos estratificados por peso corporal se distribuyeron a todos los grupos de estudio en números iguales si fue posible, de manera que la variación del peso corporal de los animales usados no exceda el ± 20 % del peso corporal medio. El agrupamiento se realizó un día antes del inicio del tratamiento.

Diseño del estudio

45 Tabla 2. Diseño del estudio

Ejemplo	N.º de animales por grupo	Compuesto n.º	Vehículo	Dosis (mg/kg p.c)	Volumen de dosis	Concentración de compuesto
2	3	1	Cápsulas no recubiertas	90	1 cápsula por animal	180 mg por cápsula
3	3	2	Cápsulas no recubiertas	90	1 cápsula por animal	180 mg por cápsula
4	3	3	Cápsulas no recubiertas	90	2 cápsulas por animal	90 mg por cápsula
5	3	1	Cápsulas con cubierta entérica	90	1 cápsula por animal	180 mg por cápsula
6	3	2	Cápsulas con cubierta entérica	90	1 cápsula por animal	180 mg por cápsula
7	3	3	Cápsulas con cubierta entérica	90	2 cápsulas por animal	90 mg por cápsula

(continuación)

Ejemplo	N.º de animales por grupo	Compuesto n.º	Vehículo	Dosis (mg/kg p.c)	Volumen de dosis	Concentración de compuesto de
8	3	1	Suspensión estándar	90	5 mL/kg p.c.	18 mg/ml

Administración de dosis

- 5 Se usaron conejos blancos de Nueva Zelanda macho adultos sanos de aproximadamente 2 a 3 meses de edad para la experimentación después de 7 días de aclimatación.

1. Cápsulas

- 10 Para dosificar las cápsulas llenas se utilizó un tubo dosificador de plástico blando. La cápsula llena se insertó en el tubo de dosificación de modo que el extremo corto de la cápsula sobresalga ligeramente de la punta del tubo. La punta de la cápsula se sumergió en aceite mineral para facilitar la deglución.

- 15 La cabeza fue agarrada firmemente con una mano sobre el maxilar. El tubo de dosificación que contenía la cápsula se insertó detrás de los incisivos. El tubo de dosificación se deslizó directamente en la parte posterior de la boca. La cápsula se expulsó empujando el émbolo del tubo de dosificación. Se retiró el tubo dosificador y se cerró la boca del conejo. Se acarició suavemente el cuello para facilitar la deglución.

2. Suspensión

- 20 Para dosificar la suspensión se utilizó una sonda de alimentación infantil. El tubo de alimentación se insertó a través de la boca del conejo hasta el esófago y el estómago, y se comprobó que no se había colocado en la tráquea antes de administrar la dosis a los animales. La suspensión del Compuesto 1 se administró a través del tubo de alimentación. Después de la administración de la suspensión, se administraron aproximadamente 2,0-2,5 ml de agua potable para eliminar el contenido de la sonda de alimentación.

Muestra de sangre

- 30 Los animales se inmovilizaron en un dispositivo de sujeción para conejos y se recogieron muestras de sangre (400-500 µL/punto de tiempo) a través de la arteria central del oído a las 0,16, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 24,0, 48,0 y 72 horas posdosificación. Las muestras de sangre recolectadas se centrifugaron a 4000 o 6000 rpm, 4 °C durante 10 minutos y las muestras de plasma se separaron y almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Bioanálisis

- 35 Las concentraciones del analito del Compuesto 1 en conejos blancos de Nueva Zelanda se determinaron usando un sistema API 3200 Q-trap LC-MS/MS.

Resumen del método

- 40 La separación cromatográfica se logró en una columna Zorbax C18, 50 x 4,6 mm, 5 µm con metanol-ácido fórmico al 0,1 % como fase móvil con elución en gradiente. El caudal se fijó en 1,0 mL min⁻¹. La detección se realizó mediante un espectrómetro de masas en tándem de triple cuadrupolo en barrido de monitorización de reacción múltiple (MRM) a través de una fuente de ionización por electropulverización, aplicada en el modo positivo. Los pares iónicos de transición de masa optimizados para la cuantificación fueron m/z 379,999→125,000 para el compuesto 1 y m/z 376,165→165,00 para el ISD (Haloperidol). Los gráficos de calibración fueron lineales en el rango de 11,062 a 20594,820 ng/mL.

Amortiguador (0,1 % de ácido fórmico)

- 50 Se añadió aproximadamente 1,0 ml de ácido fórmico a 999 ml de agua ultrapura tipo 1 para preparar el amortiguador. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente y se usó dentro de los dos días siguientes a la fecha de preparación.

- 55 *Disolvente de dilución (Metanol: Agua, 80:20 % v/v)*

Se agregaron exactamente 800 ml de metanol y 200 ml de agua ultrapura tipo 1 a una botella de reactivo, se mezcló bien y se sonicó. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente y se usó dentro de los siete días a partir de la fecha de preparación.

Disolvente de enjuague (Metanol: Agua, 50:50 % v/v)

- 5 Se agregaron exactamente 500 ml de metanol y 500 ml de agua ultrapura tipo 1 a una botella de reactivo, se mezcló bien y se sonicó. Esta solución se almacenó a temperatura ambiente y se usó dentro de los tres días a partir de la fecha de preparación.

Preparación de la solución madre del Compuesto 1

- 10 Se pesaron 3,044 mg del compuesto 1, se transfirieron a un matraz aforado de 5,0 mL y se disolvieron en 5 mL de metanol para obtener una solución madre de 605,756 µg/mL. La concentración final del compuesto 1 se corrigió según la potencia del patrón y se pesó la cantidad real.

Solución madre de patrón interno

- 15 Se pesaron aproximadamente 2,00 mg de Haloperidol (Sigma-Aldrich), se transfirieron a un matraz volumétrico de 5,0 ml y se disolvieron en metanol para obtener una solución madre de patrón interno de 400 µg/ml. La concentración final de Haloperidol se corrigió según la potencia del patrón.

- 20 *Preparación de la solución de trabajo del patrón interno (Haloperidol)*

Aproximadamente 0,250 ml de la solución madre del estándar interno se diluyeron a 10 ml utilizando un disolvente de dilución (metanol/agua, 80:20) para obtener una solución de aproximadamente 10 µg/ml.

- 25 *Preparación de la curva de Calibración para el Compuesto 1 en plasma*

Los estándares de la curva de calibración se prepararon en un rango entre 11,062 y 20594,820 ng/mL

- 30 (Concentraciones preparadas: 11,062, 20,112, 40,224, 80,449, 160,897, 321,794, 643,588, 1287,176, 2574,353, 5148,705, 10297,410 y 20594,820 ng/mL de blanco analito) en el plasma por adición de plasma blanco con estándares acuosos de analitos.

- 35 Se prepararon muestras de control de calidad LQC, MQC y HQC que caen en el rango de la curva de calibración para el Compuesto 1 (concentraciones preparadas: 40,224, 5148,705 y 10297,410 ng/mL) en plasma, adicionando plasma blanco con estándares de analitos acuosos adecuados.

Método de extracción líquido-líquido para muestras de plasma

- Se agregaron 10 µL de solución de trabajo ISD (aprox. 10 µg/mL) a un vial RIA.
- 40 • Se añadieron exactamente 50 µL de plasma de conejo desde un tubo/vial con tapa de polipropileno al vial RIA y se agitó durante 30-40 segundos.
- Se añadieron 2,5 ml de TBME al vial de RIA y luego se agitó durante 10 minutos a 2000 rpm usando un agitador vibramax.
- Las muestras se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos a 4 °C.
- 45 • Se separaron 2 ml de la capa orgánica y se evaporaron hasta sequedad durante 20 minutos a 50 °C usando un turboevaporador.
- Los residuos de la muestra se reconstituyeron con 200 µL de solvente de reconstitución (metanol).
- A continuación, las muestras reconstituidas se transfirieron a viales de automuestreador.
- Se inyectaron 10 µL de la muestra reconstituida en el sistema LC-MS/MS API 3200 Q Trap.

50

Condiciones de instrumentación

Parámetros de LC

Columna:	Zorbax C18, 50 x 4,6 mm, 5 µm
Fase móvil:	Metanol (A) : 0,1 % Ácido fórmico (B)
Modo de separación:	Modo de gradiente
Tasa de flujo:	1,0 mL/min
Volumen de inyección:	10 µl
Temperatura del muestreador automático:	10 °C
Temperatura del horno de columna:	40 °C
LC-MS/MS	API 3200 QTRAP
Fuente	Pulverización de iones turbo
Polaridad	Positivo
Tipo de escaneo	MRM
m/z de analito (Compuesto 1) [M+1]	379,999/125,000
m/z de patrón interno (Haloperidol) [M+1]	376,165/165,000

Voltaje de pulverización de iones (IS) 5500
Temperatura (TEM) 500

Nombre del compuesto	DP	CE	EP	CXP
Compuesto 1	66	25	4,5	16
Haloperidol	21	33	7	20,676

Análisis de los datos

5 Para el análisis farmacocinético se utilizaron los datos de la concentración plasmática en los respectivos puntos temporales del analito Compuesto 1. El análisis farmacocinético se realizó utilizando el módulo de análisis no compartimental (NCA) del software Phoenix WinNonlin 6,3 para determinar los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- 10 • $C_{\text{máx}}$
• $T_{\text{máx}}$
• AUC_{0-t}
• $AUC_{0-\infty}$
• $T_{1/2}$
15 • MRT

Los cromatogramas de los datos adquiridos con el software Analyst versión 1,6,1, se procesaron mediante el método de relación de área de pico. Se utilizó 1/x2 como factor de ponderación. La concentración de la incógnita se calcula a partir de la siguiente ecuación.

$$20 \quad y = mx + c$$

Donde,

- 25 x = concentración de fármaco;
m = pendiente de la curva de calibración;
y = relación de área de pico; y
c = intersección de la curva de calibración.

30 Resultados

Los resultados del estudio farmacocinético oral de dosis única en conejos se tabulan en las Tablas 3 a 8 siguientes y se muestran gráficamente en las Figuras 1 a 10,

35 Los resultados muestran que existe un aumento de entre un 50 y un 100 % en la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida cuando se administra como una sal de sodio molida en seco (compuesto 2) en comparación con el ingrediente activo de base libre (compuesto 1) - comparar los Ejemplos 2 y 3, comparar también los Ejemplos 5 y 6; Figuras 3 a 10. La sal de potasio molida en seco (compuesto 3) dio una mejora más modesta en comparación con el ingrediente activo de base libre molido - comparar los Ejemplos 2 y 4, comparar también los Ejemplos 5 y 7; Figuras 3 a 10.

40 Cuando se comparó con una suspensión estándar del ingrediente activo (ejemplo 8), hubo un aumento sorprendente y sustancial (hasta seis veces) en la exposición sistémica de la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida cuando el ingrediente activo se administró como una sal de sodio molida en seco (compuesto 2) en cápsulas sin recubrimiento o con recubrimiento entérico

45 Por lo tanto, la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida aumenta con la administración del compuesto en forma de sal de metal alcalino. Las mayores mejoras en la exposición sistémica se observaron cuando el fármaco se administró en forma de sal de sodio.

50

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios para el Compuesto 1

Ejemplo	2	5	8
Compuesto n.º	1	1	1
Vehículo	Cápsula no recubierta	Cápsula con cubierta entérica	Suspensión
Dosis (mg/kg p.c.)	90	90	90
$C_{\text{máx}}$ (µg/mL)	63,70 ± 3,79	60,8 ± 15,7	31,2 ± 11,5
$T_{\text{máx}}$ (h)	32,00 ± 13,86	40,00 ± 13,86	19 ± 9
$AUC_{\text{última}}$ (h*µg/mL)	3448 ± 405,1	2988 ± 665,8	952 ± 175

(continuación)

Ejemplo	2	5	8
AUC _{inf} (h*µg/mL)	7394 ± 3873	18639 ± 12808	1123 ± 259,1
AUC _{extrap} (%)	46,71 ± 19,06	82,44 ± 9,84	14 ± 9
T _{1/2} (h)	68,17 ± 43,03	252,2 ± 133,0	36 ± 8
MRT _{último} (h)	36,86 ± 2,56	45,17 ± 2,54	25 ± 5

(4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida)

5

Tabla 4. Concentración en plasma del Compuesto 1

Concentración en plasma del compuesto 1 molido en seco (ng/mL)						
Tiempo (h)	Ejemplo 2		Ejemplo 5		Ejemplo 8	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000	0	0
0,16	0,000	0,000	0,000	0,000	1211	502
0,25	0,000	0,000	0,000	0,000	4421	3757
0,50	50,474	87,424	0,000	0,000	7250	3732
1,00	386,171	538,817	0,000	0,000	9387	4013
2,00	1530,898	1490,214	5,857	10,144	10099	4801
4,00	13407,634	5140,695	206,003	224,379	11642	3964
6,00	25336,370	5542,720	307,917	452,404	138880	3937
8,00	39160,355	4845,192	1505,092	1239,461	28718	13800
24,00	63648,538	3803,119	45705,076	7965,993	18423	10570
48,00	54789,036	11519,885	59671,800	16461,504	8831	5336
72,00	35657,688	11014,522	52298,238	22101,996	3032	1914
Límite inferior de cuantificación			11,062 ng/mL			

(4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida)

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios para el Compuesto 2 molido en seco

Ejemplo	3	6
Compuesto n.º	2	2
Vehículo	Cápsula no recubierta	Cápsula con cubierta entérica
Dosis (mg/kg p.c.)	90	90
C _{máx} (µg/mL)	98,97 ± 34,56	101,4 ± 17,04
T _{máx} (h)	32,00 ± 13,86	32,00 ± 13,86
AUC _{última} (h*µg/mL)	5985 ± 2274	5708 ± 1142
AUC _{inf} (h*µg/mL)	38101 ± 34673	55694 ± 22737
AUC _{extrap} (%)	79,01 ± 8,87	88,81 ± 3,497
T _{1/2} (h)	226,7 ± 139,9	367,6 ± 109,2
MRT _{último} (h)	38,79 ± 1,20	42,99 ± 1,59

10

Sal de sodio de (4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida)

Tabla 6. Concentración plasmática del compuesto 2 molido en seco

Concentración plasmática del compuesto 2 molido en seco (ng/mL)				
Tiempo (h)	Ejemplo 3		Ejemplo 6	
	Media	SD	Media	SD
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000
0,16	0,000	0,000	0,000	0,000
0,25	51,798	64,697	0,000	0,000
0,50	206,386	140,625	0,000	0,000
1,00	594,725	272,012	9,027	15,636
2,00	1377,183	827,033	13,276	22,995
4,00	15776,855	19265,479	624,216	737,401
6,00	46144,063	18439,160	11866,638	20124,750
8,00	71215,612	27009,076	18413,782	30416,066
24,00	98809,233	34294,286	99879,409	15454,358
48,00	93029,388	38125,274	101178,612	17297,678
72,00	84071,553	36175,531	90966,319	16842,785
Límite inferior de cuantificación		11,062 ng/mL		

5 Sal de sodio de (4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida)

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios para el compuesto 3 molido en seco

Ejemplo	4	7
Compuesto n.º	3	3
Vehículo	Cápsula no recubierta	Cápsula con cubierta entérica
Dosis (mg/kg p.c.)	90	90
C _{máx} (µg/mL)	81,90 ± 10,4	79,47 ± 5,43
T _{máx} (h)	40,00 ± 13,86	48,00 ± 0,00
AUC _{última} (h*µg/mL)	4526 ± 589,4	3993 ± 43,27
AUC _{inf} (h*µg/mL)	9370 ± 3377	18614 ± 13840
AUC _{extrap} (%)	52,23 ± 10,63	69,48 ± 19,80
T _{1/2} (h)	71,56 ± 22,63	188,57 ± 158,39
MRT _{último} (h)	39,563 ± 3,879	41,971 ± 0,696

Sal de potasio de (4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida)

Tabla 8. Concentración plasmática del compuesto 3 molido en seco

Concentración plasmática del compuesto 3 molido en seco (ng/mL)				
Tiempo (h)	Ejemplo 4		Ejemplo 7	
	Media	SD	Media	SD
0,00	0,000	0,000	0,000	0,000
0,16	169,000	264,220	0,000	0,000
0,25	255,336	379,795	0,000	0,000
0,50	457,796	516,389	0,000	0,000
1,00	2349,624	3185,747	4,721	8,177
2,00	4456,537	3014,162	93,881	84,157
4,00	16997,495	5642,942	2558,779	3400,345
6,00	21418,736	5907,019	7906,592	8461,297
8,00	39754,464	15506,499	16147,149	13934,820
24,00	75168,570	5463,233	66084,614	5140,470
48,00	77379,051	17862,078	79465,599	5432,733
72,00	60164,693	23815,560	49785,289	7425,826
Límite inferior de cuantificación		11,062 ng/mL		

Sal de potasio de (4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida)

Ejemplos 9 y 10

Los siguientes estudios (denominados Ejemplos 9 y 10) proporcionaron datos farmacocinéticos orales de dosis única comparativos para el Compuesto 2 (la sal de sodio del Compuesto 1) usando cápsulas con recubrimiento entérico en conejos blancos machos de Nueva Zelanda en presencia de un modificador de pH (magnesio óxido). Los estudios se llevaron a cabo usando los métodos descritos anteriormente con respecto a los Ejemplos 2 a 8, excepto donde se indica a continuación.

Las cápsulas de gelatina con recubrimiento entérico se llenaron individualmente con lo siguiente:

- Ej. 9: Compuesto 2 (62,5 mg), docusato de sodio (6,25 mg), PVP K30 (0,625 mg) y óxido de magnesio (125 mg).
 Ej. 10: Compuesto 2 (62,5 mg), docusato de sodio (6,25 mg), PVP K30 (0,625 mg) y manitol (125 mg).

Los animales recibieron 25 mg/kg p.c. del Compuesto 2 en una sola dosis.

Resultados

Los resultados del estudio farmacocinético oral de dosis única en conejos se tabulan en la Tabla 9 a continuación.

Los resultados muestran que hay un aumento en la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida cuando el Compuesto 2 se formula junto con un excipiente alcalino en comparación con la formulación en ausencia de un excipiente alcalino.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios para el Compuesto 2 coformulado con un excipiente alcalino

Ejemplo	9	10
Compuesto n.º	2	2
Vehículo	Cápsula con recubrimiento entérico con MgO	Cápsula con recubrimiento entérico con manitol
Dosis (mg/kg p.c.)	25	25
C _{máx} (µg/mL)	49,60 ± 4,80	47,43 ± 7,06
T _{máx} (h)	24,00 ± 0,00	32,00 ± 13,86
AUC _{última} (h*µg/mL)	1703,93 ± 247,60	1472,50 ± 78,72
MRT _{último} (h)	27,67 ± 0,11	29,98 ± 1,73

Ejemplo 11

El siguiente estudio es un estudio farmacocinético oral de dosis única para el Compuesto 2 utilizando cápsulas con recubrimiento entérico en Conejos Blancos de Nueva Zelanda machos en presencia de un modificador de pH (óxido de magnesio). El estudio se llevó a cabo usando los métodos descritos anteriormente con respecto a los Ejemplos 2 a 8, excepto donde se indica a continuación.

Las cápsulas de gelatina con recubrimiento entérico se llenaron individualmente con el Compuesto 2 (106 mg, como se obtuvo en el Ejemplo 1f), docusato de sodio (10,6 mg), PVP K30 (1,1 mg) y óxido de magnesio (100 mg).

Los animales recibieron 53 mg/kg p.c. del Compuesto 2 (equivalente a 50 mg/kg del Compuesto 1) en una sola dosis.

Resultados

Los resultados del estudio farmacocinético oral de dosis única en conejos se tabulan en la Tabla 10 a continuación.

Los resultados muestran que existe una cantidad significativa de exposición sistémica a 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida cuando el Compuesto 2 se formula junto con un excipiente alcalino.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios para el Compuesto 2 coformulado con un excipiente alcalino

Ejemplo	11
Compuesto n.º	2
Vehículo	Cápsula con recubrimiento entérico con MgO
Dosis (mg/kg p.c.)	53 mg/kg p.c. (equivalente a 50 mg/kg p.c. del Compuesto 1)
C _{máx} (µg/mL)	153,00 ± 24,33
T _{máx} (h)	48,00 ± 24,00
AUC _{última} (h*µg/mL)	8925,87 ± 1186,00
MRT _{último} (h)	40,93 ± 1,43

Ejemplo 12

A continuación se ilustran formas farmacéuticas representativas de comprimidos que contienen el Compuesto 2 para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Compuesto 2	106,06	30,30
Celulosa microcristalina	66,15	18,9
Lactosa monohidrato	132,29	37,8
Glicolato de almidón de sodio	26,25	7,5
Dióxido de silicio coloidal	8,75	2,5
Estearato de magnesio	10,50	3
Total	350	100

Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Compuesto 2	106,06	30,30
Celulosa microcristalina	63,81	18,23
Lactosa monohidrato	127,63	36,47

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (mg)	Cantidad (%)
Glicolato de almidón de sodio	26,25	7,5
Dióxido de silicio coloidal	8,75	2,5
Estearil fumarato de sodio	17,50	5
Total	350	100

Estas formulaciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los comprimidos también se pueden recubrir entéricamente por medios convencionales, por ejemplo, para proporcionar un recubrimiento de polimetacrilato.

5

REIVINDICACIONES

1. Una sal de metal alcalino de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.
- 5 2. La sal de la Reivindicación 1, en donde la sal es una sal de sodio o potasio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.
3. La sal de la Reivindicación 2, en donde la sal es una sal de sodio de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.
- 10 4. Una formulación farmacéutica que comprende la sal de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.
5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde dicha sal ha sido molida.
- 15 6. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en donde la formulación comprende partículas que contienen la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, teniendo dichas partículas una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de 10 µm, opcionalmente en donde las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de 9 µm; un D50 de menos de 6 µm; un D50 de menos de 5 µm; un D10 de menos de 2 µm; o un D10 de menos de 1,5 µm.
- 20 7. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 6, en donde la formulación comprende además un recubrimiento entérico, opcionalmente en donde el recubrimiento entérico comprende cera de abeja, goma laca, una resina polimérica de alquilcelulosa (por ejemplo, polímeros de etilcelulosa, carboximetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o una resina polimérica acrílica (por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, metacrilato de metilo, copolímeros, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico, copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de metacrilato de metilo, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo), acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo.
- 25 8. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 7, en donde la formulación comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde
 - (a) el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en un lubricante, un aglutinante, un relleno, un tensioactivo, un diluyente, un antiadherente, un recubrimiento, un saborizante, un colorante, un deslizante, un conservante, un edulcorante, un desintegrante, un adsorbente, un agente amortiguador, un antioxidante, un agente quelante, un potenciador de la disolución, un retardador de la disolución y un agente humectante; y/o
 - 40 (b) la formulación comprende PVP K30, docusato de sodio y manitol.
9. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 8, en donde la formulación se proporciona en forma de cápsula o comprimido, opcionalmente en donde:
 - (a) un recubrimiento entérico está presente en dicha cápsula o comprimido; y/o
 - (b) la cápsula o comprimido contiene partículas que comprenden la sal, y en donde cada partícula está recubierta con un recubrimiento entérico.
- 50 10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en donde la sal de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se ha molido de modo que las partículas que contienen la sal tengan una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de 10 µm, y en donde la formulación comprende además un recubrimiento entérico.
- 55 11. Una sal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una formulación farmacéutica como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 4 a 10 para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK.
- 60 12. La sal o una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK es:
 - (a) diabetes tipo 2;
 - (b) una afección asociada con hiperinsulinemia seleccionada del grupo que consiste en obesidad y enfermedad cardiovascular; o
 - (c) cáncer.
- 65 13. Un proceso para preparar una formulación farmacéutica como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 6 a

10. en donde el proceso comprende moler la sal tal como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, opcionalmente junto con uno o más excipientes, para producir partículas que tienen una distribución de tamaño de partícula definida por un D90 de menos de 10 μm , opcionalmente en donde:
- 5 (a) el proceso comprende molienda en seco, opcionalmente en donde la molienda en seco implica molienda por chorro; y/o
- (b) la sal de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se mezcla con uno o más excipientes después de la molienda de la sal de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.
- 10 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la formulación farmacéutica se proporciona en forma de cápsula o comprimido y el proceso comprende además la etapa de:
- (a) recubrir dicha cápsula o comprimido con un recubrimiento entérico después de que la sal molida de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida se incorpora a dicha cápsula o comprimido; o
- (b) aplicar un recubrimiento entérico a la sal molida de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida antes de incorporar dicha sal molida a la cápsula o comprimido.

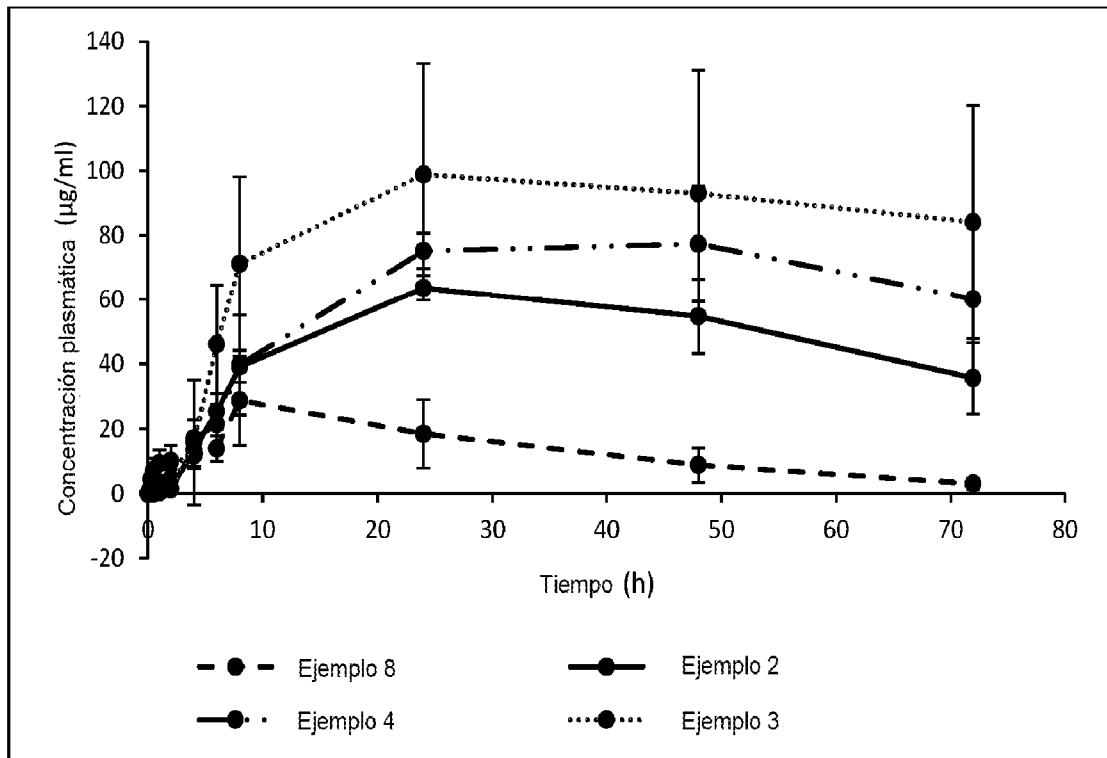


Figura 1

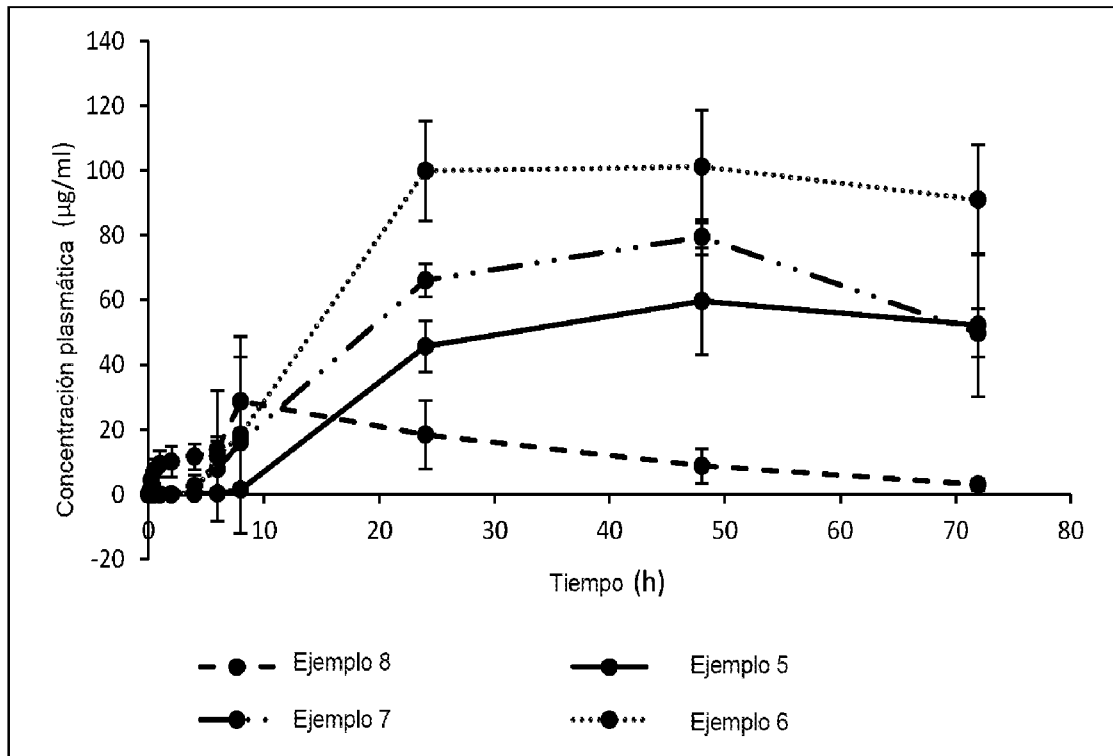


Figura 2

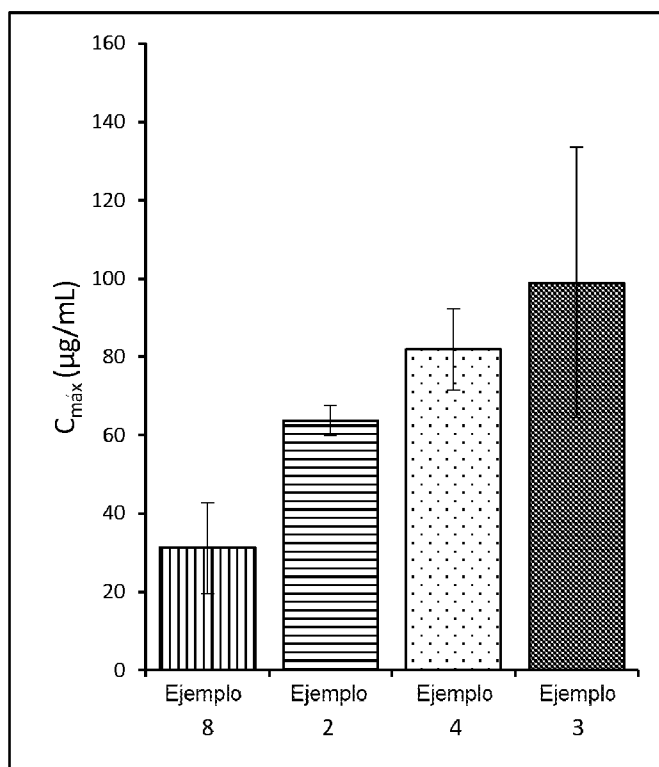


Figura 3

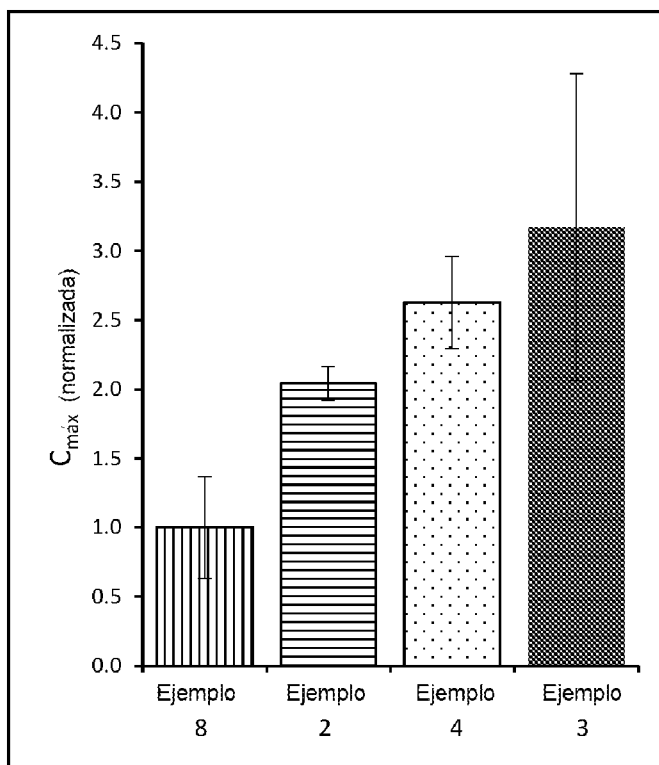


Figura 4

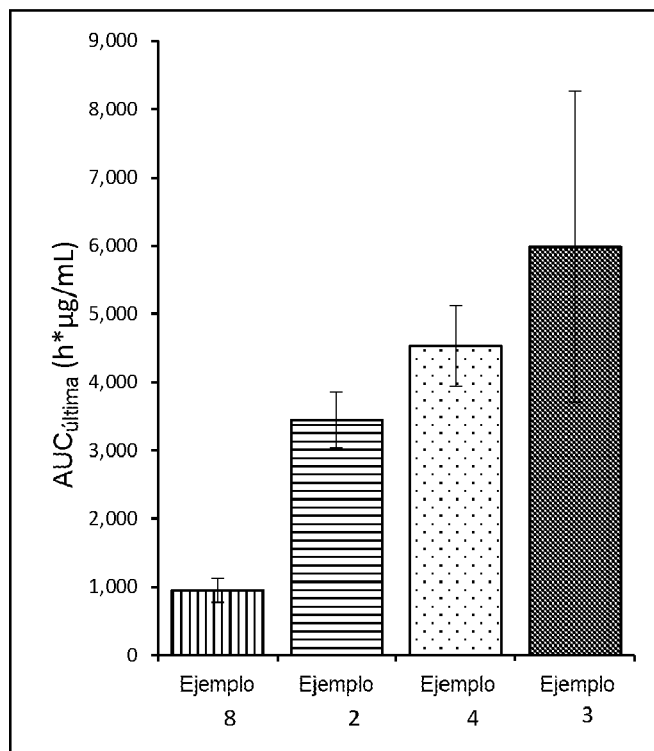


Figura 5

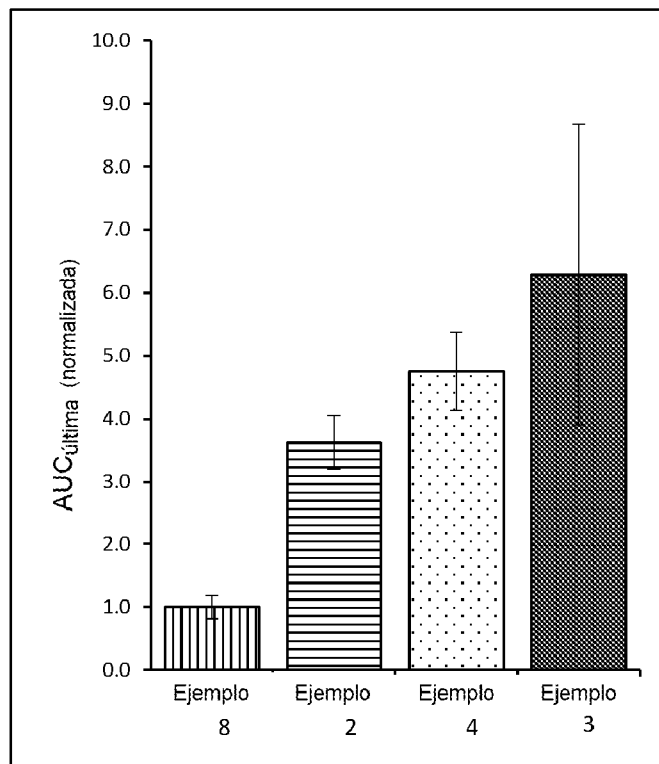


Figura 6

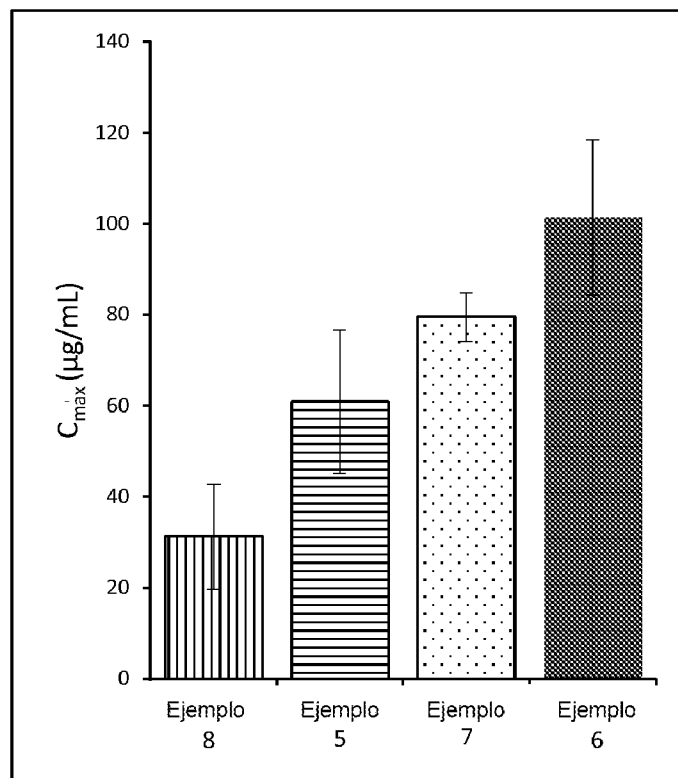


Figura 7

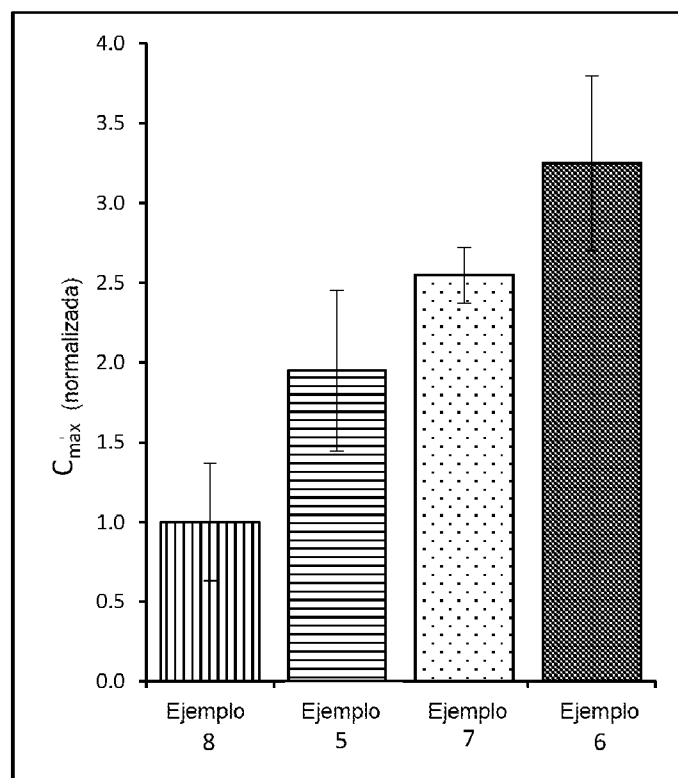


Figura 8

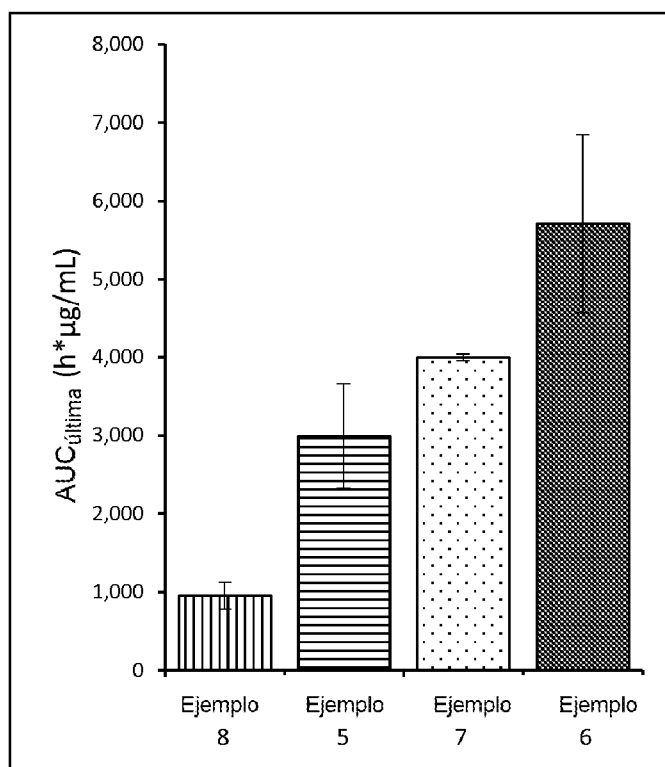


Figura 9

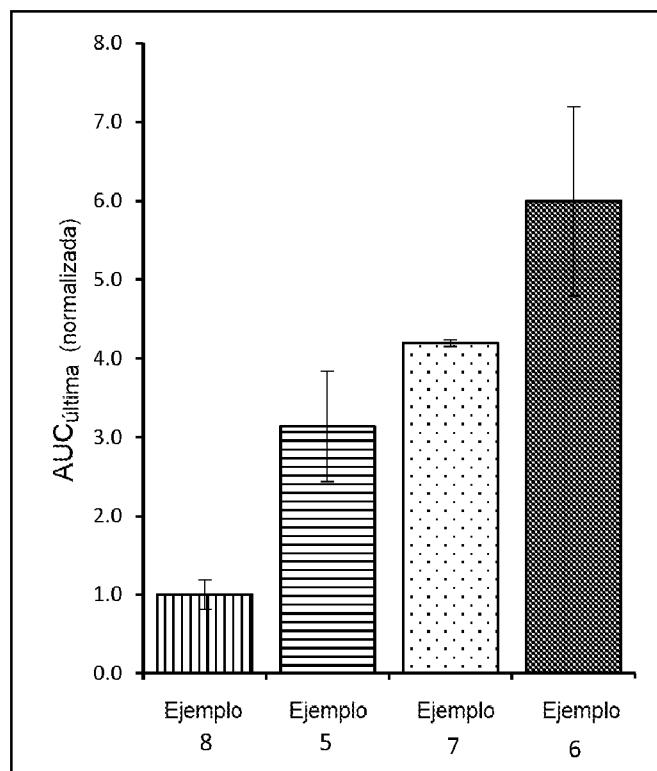


Figura 10