

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 286**

51 Int. Cl.:

C07D 213/89 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2012 PCT/US2012/047559**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13016174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2012 E 12741219 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2748146**

54 Título: **Una forma cristalina de la sal sódica de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida**

30 Prioridad:

22.07.2011 US 201161510832 P

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

19.07.2017

73 Titular/es:

**CHEMOCENTRYX, INC. (100.0%)
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US**

72 Inventor/es:

**PENNELL, ANDREW, M.K. y
UNGASHE, SOLOMON**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 625 286 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

Una forma cristalina de la sal sódica de 4-*terc*-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida

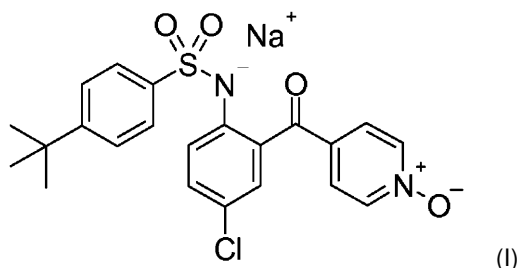
Antecedentes de la invención

En la búsqueda de una forma desarrollable de un compuesto farmacéutico administrable oralmente sólido se buscan un número de características específicas. Aunque se puede desarrollar una forma amorfa de un compuesto farmacéutico, son generalmente preferidos compuestos que tienen alta cristalinidad. A menudo, dichos compuestos altamente cristalinos son sales.

La publicación internacional número WO 2004/046092 describe una serie de compuestos que se describen como antagonistas del receptor CCR9 y como útiles en el tratamiento de trastornos mediados por CCR9. En dicha solicitud se describe de forma específica el compuesto 4-*terc*-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (en adelante "Compuesto A"). La identificación de una forma cristalina estable de dicho compuesto con propiedades adecuadas para la administración oral sería altamente deseable para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CCR9.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de la sal sódica de 4-*terc*-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (en adelante "Compuesto B"). El compuesto de la invención se representa mediante la estructura (I):



El compuesto de la presente invención es útil para antagonizar el receptor CCR9 y para tratar enfermedades tales como el síndrome del intestino irritable, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X del Compuesto A.

La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X del Compuesto B en forma amorfa.

La Fig. 3 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X del Compuesto B en forma cristalina anhidra.

La Fig. 4 muestra un espectro Raman del Compuesto A.

La Fig. 5 muestra un espectro de infrarrojo por transformada de Fourier del Compuesto B en forma amorfa.

La Fig. 6 muestra un espectro Raman del Compuesto B en forma cristalina anhidra.

La Fig. 7 muestra una curva de calorimetría de barrido diferencial del Compuesto B en forma amorfa.

La Fig. 8 muestra una curva de calorimetría de barrido diferencial del Compuesto B en forma cristalina anhidra.

La Fig. 9 muestra una curva de análisis termogravimétrico del Compuesto B en forma amorfa.

La Fig. 10 muestra una curva de análisis termogravimétrico del Compuesto B en forma cristalina anhidra.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una forma cristalina anhidra de la sal sódica de 4-*terc*-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (en adelante "Compuesto B en forma cristalina anhidra").

El Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 4,7, 9,1, 12,0, 14,2, 17,7, 18,1, 19,2, 19,8, 20,1, 21,3, 22,5, 24,3, 27,0, 27,2, 27,7, 28,6, 28,8, 29,0, 30,1, 31,6, 33,5, 33,6, y 37,6 grados 2 θ . En una realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 4,7, 9,1, 12,0, 14,2, 18,1, 19,2, 19,8, 20,1, 21,3, 22,5, 24,3, 27,2, 28,8 y 37,6 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , seleccionados de un grupo que consiste en aproximadamente 4,7, 12,0, 14,2, 18,1, 19,2 y 24,3 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 12,0, 14,2, 18,1, 19,2 y 24,3 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 12,0, y 19,2 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 12,0, 18,1 y 19,2 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 12,0, 18,1 y 19,2 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 12,0, 18,1, 19,2 y 24,3 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 12,0, 18,1, 19,2 y 24,3 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 4,7, 19,2, y 24,3 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) que comprende ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación de Cu K α , de aproximadamente 12,0, 19,2, y 24,3 grados 2 θ . En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) esencialmente conforme a la Fig. 3.

En una realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra está caracterizado por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos de aproximadamente 601, 632, 651, 664, 726, 740, 803, 853, 931, 1.080, 1.123, 1.138, 1.162, 1.318, 1.395, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614 y 1.647 cm $^{-1}$. En una realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra está caracterizado por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos de aproximadamente 664, 740, 803, 853, 1.080, 1.123, 1.162, 1.318, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614 y 1.647 cm $^{-1}$. En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra está caracterizado por un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas de un grupo que consiste en picos de aproximadamente 664, 1.162, 1.458, 1.614 y 1.647 cm $^{-1}$. En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra está caracterizado por un espectro Raman que comprende picos a aproximadamente 664, 740, 803, 853, 1.080, 1.123, 1.162, 1.318, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614 y 1.647 cm $^{-1}$. En otra realización, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por un espectro Raman esencialmente conforme a la Fig. 6.

En determinadas realizaciones, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por una curva de calorimetría de barrido diferencial esencialmente conforme a la Fig. 8 y/o una curva de análisis termogravimétrico esencialmente conforme a la Fig. 10.

En otras realizaciones, como entenderá un experto en la técnica, el Compuesto B en forma cristalina anhidra se caracteriza por una combinación cualquiera de los datos analíticos que caracterizan las realizaciones anteriormente mencionadas.

Se entenderá que un patrón DRX comprende un ángulo de difracción (expresado en grados 2 θ) de "aproximadamente" un valor especificado en la presente memoria cuando el patrón DRX comprende un ángulo de difracción a $\pm 0,2$ grados 2 θ del valor especificado. Además, los expertos en la técnica saben y comprenden que el sistema empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales de polvo, y otros parámetros ligados a un patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) pueden causar una cierta variabilidad en el aspecto, intensidades, y posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón de difracción de polvo de rayos X que es "esencialmente conforme" al de la Figura 1, 2, o 3 proporcionadas en la presente memoria es un patrón de DRX que un experto en la técnica consideraría representativo de un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que proporcionó el patrón DRX de la Figura 1, 2, o 3. Es decir, el patrón DRX puede ser idéntico al de la Figura 1, 2, o 3 o, con mayor probabilidad, ser algo diferente. Dicho patrón DRX puede no mostrar necesariamente cada una de las líneas de cualquiera de los patrones de difracción presentados en la presente memoria, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichas líneas debido a diferencias en las condiciones ligadas a la obtención de los datos. Un experto en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma descrita en la presente memoria comparando sus patrones DRX. Por ejemplo, un experto en la

técnica puede superponer un patrón DRX de una muestra de la sal sódica de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, con la Fig. 3 y, utilizando su experiencia y conocimientos en la técnica, determinar fácilmente si el patrón DRX de la muestra es sustancialmente conforme al patrón DRX del Compuesto B en forma cristalina anhidra. Si el patrón DRX es esencialmente conforme a la Fig. 3, se puede concluir fácilmente y con exactitud que la muestra identificada tiene la misma forma que el Compuesto B en forma cristalina anhidra.

Se entenderá que un espectro Raman comprende un pico (expresado en cm^{-1}) de “aproximadamente” un valor especificado en la presente memoria cuando el espectro Raman comprende un pico a $\pm 4,0 \text{ cm}^{-1}$ del valor especificado. Además, los expertos en la técnica también saben y comprenden que el sistema empleado, la humedad, la temperatura, la orientación de los cristales de polvo, y otros parámetros ligados a la obtención de un espectro Raman pueden causar una cierta variabilidad en el aspecto, intensidades, y posiciones de los picos del espectro. Un espectro Raman que es “esencialmente conforme” al de la Figura 4 o 6 proporcionadas en la presente memoria es un espectro Raman que un experto en la técnica consideraría representativo de un compuesto que posee la misma forma cristalina que el compuesto que proporcionó el espectro Raman de la Figura 4 o 6. Es decir, el espectro Raman puede ser idéntico al de la Figura 4 o 6 o, con mayor probabilidad, ser algo diferente. Dicho patrón Raman puede no mostrar necesariamente cada uno de los picos de cualquiera de los espectros presentados en la presente memoria, y/o puede mostrar un ligero cambio en el aspecto, intensidad, o un desplazamiento en la posición de dichos picos debido a diferencias en las condiciones ligadas a la obtención de los datos. Un experto en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma descrita en la presente memoria comparando sus espectros Raman. Por ejemplo, un experto en la técnica puede superponer un espectro Raman de una muestra de la sal sódica de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, con la Fig. 6 y, utilizando su experiencia y conocimientos en la técnica, determinar fácilmente si el espectro Raman de la muestra es sustancialmente conforme al espectro Raman del Compuesto B en forma cristalina anhidra. Si el espectro Raman es esencialmente conforme a la Fig. 6, se puede concluir fácilmente y con exactitud que la muestra identificada tiene la misma forma que el Compuesto B en forma cristalina anhidra.

“El compuesto de la presente invención” significa la sal sódica de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, concretamente la forma cristalina definida en la presente memoria como Compuesto B en forma cristalina anhidra.

Se describe un método terapéutico para tratar o mejorar un trastorno mediado por CCR9 en un individuo que lo necesita que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto de la invención o una composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional. La invención comprende además el compuesto de la invención para usar en terapia, la composición de la invención para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por CCR9, y el compuesto de la invención para usar en el tratamiento de un síndrome del intestino irritable.

En la presente memoria, la expresión “trastorno mediado por CCR9” y expresiones y términos relacionados se refieren a una condición o enfermedad caracterizada por una actividad funcional del CCR9 inapropiada, es decir, inferior o superior a la normal. Una actividad funcional del CCR9 inapropiada podría producirse como resultado de la expresión del CCR9 en células que normalmente no expresan CCR9, una expresión de CCR9 aumentada (dando lugar a, p. ej., trastornos y enfermedades inflamatorias y de inmunorregulación), o una expresión de CCR9 disminuida. Una actividad funcional de CCR9 inapropiada podría producirse también como resultado de la secreción de TECK por células que normalmente no secretan TECK, una expresión de TECK aumentada (dando lugar a, p. ej., trastornos y enfermedades inflamatorias y de inmunorregulación), o una expresión de TECK disminuida. Un trastorno mediado por CCR9 puede estar mediado completa o parcialmente por una actividad funcional del CCR9 inapropiada. Un trastorno mediado por CCR9 es uno en el que la modulación del CCR9 produce algún efecto en la condición o enfermedad subyacente (p. ej., un antagonista del CCR9 da lugar a alguna mejora en el bienestar en al menos algunos individuos).

En la presente memoria, la expresión “cantidad eficaz” significa la cantidad de una sustancia medicamentosa (es decir, el compuesto de la presente invención) que produce la respuesta biológica deseada en un individuo. Dicha respuesta incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando. La cantidad eficaz del compuesto de la invención en dicho método terapéutico es de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del individuo por día, que se puede administrar en dosis sencillas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0, o de 5,0 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de pastillas que contienen de 1,0 a 1.000 miligramos del ingrediente activo, particularmente de 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1.000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al individuo a tratar. El compuesto se puede administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel y la frecuencia de dosificación específicos para cada individuo se pueden modificar y dependerán de diversos factores, incluidos la edad, el peso corporal, características hereditarias,

salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de medicamentos, y la naturaleza y la severidad de la condición específica a tratar.

5 Métodos de administración incluyen administrar una cantidad eficaz del compuesto o composición de la invención en momentos diferentes durante el curso de la terapia o de forma simultánea en forma combinada. Los métodos de la descripción incluyen todos los regímenes de tratamiento terapéutico conocidos.

10 Enfermedades y condiciones asociadas con la inflamación, trastornos inmunológicos, infección y cáncer se pueden tratar o prevenir con el compuesto, composiciones y métodos de la presente invención. En un grupo de realizaciones, se pueden tratar con un inhibidor de la función de CCR9 enfermedades o condiciones, incluidas enfermedades crónicas, de humanos o de otras especies. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como la anafilaxis sistémica o las respuestas de hipersensibilidad, alergias a los medicamentos, alergias a las picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades inflamatorias del colon, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la ileítis y la enteritis, (3) la vaginitis, (4) la psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como la dermatitis, el eccema, la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto alérgico, la urticaria y el prurito, (5) la vasculitis, (6) las espondiloartropatías, (7) el escleroderma, (8) el asma y enfermedades alérgicas respiratorias tales como el asma alérgico, la rinitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad y similares, (9) enfermedades autoinmunes, tales como la fibromialgia, el escleroderma, la espondilitis anquilosante, la AR juvenil, la enfermedad de Still, la AR juvenil poliarticular, la AR juvenil pauciarticular, la polimialgia reumática, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, la osteoartritis, la artritis poliarticular, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, la glomerulonefritis, y similares, (10) rechazo de injertos (incluido rechazo de aloinjerto), (11) enfermedad de injerto-contra-huésped (tanto aguda como crónica), (12) otras enfermedades en las que se deben inhibir respuestas inflamatorias no deseadas, tales como la aterosclerosis, la miositis, las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., la enfermedad de Alzheimer), la encefalitis, la meningitis, la hepatitis, la nefritis, la sepsis, la sarcoidosis, la conjuntivitis alérgica, la otitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sinusitis, el síndrome de Behcet y la gota, (13) fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, y (14) síndrome del colon irritable.

30 Preferiblemente, los métodos de la presente invención se refieren al tratamiento de enfermedades o condiciones seleccionadas de enfermedad irritable del colon, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; enfermedades alérgicas, tales como la psoriasis, la dermatitis atópica, y el asma; y enfermedades autoinmunes, tales como la artritis reumatoide.

35 Más preferiblemente, los métodos de la presente invención se refieren al tratamiento de enfermedad irritable del colon, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

40 El compuesto y las composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros componentes y composiciones que tienen utilidades relacionadas para prevenir y tratar la condición o enfermedad de interés como, por ejemplo, condiciones y enfermedades inflamatorias, incluido el síndrome del intestino irritable, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y las patologías arriba indicadas. La selección de los agentes apropiados para usar en terapias de combinación la puede llevar a cabo el experto en la técnica. La combinación de agentes terapéuticos puede actuar de forma sinérgica para efectuar el tratamiento o prevención de los diversos trastornos. Utilizando este enfoque, se puede lograr eficacia terapéutica con dosis menores de cada agente, reduciendo así los posibles efectos adversos.

45 La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo se puede modificar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con un AINE, la relación en peso del compuesto de la presente invención al AINE será generalmente de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones del compuesto de la presente invención y otros agentes activos estarán comprendidas generalmente también en el intervalo anteriormente mencionado pero, en cada caso, se deberá usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

50 La terapia combinada incluye la administración conjunta del compuesto de la invención y dicho otro agente, la administración secuenciada del compuesto de la invención y el otro agente, la administración de una composición que contiene el compuesto de la invención y el otro agente, o la administración simultánea de composiciones aparte que contienen el compuesto de la invención y el otro agente.

60 La invención incluye además el uso del compuesto de la invención como una sustancia terapéutica activa, en particular en el tratamiento de trastornos mediados por CCR9. En particular, la invención incluye el uso del compuesto de la invención en el tratamiento del síndrome del intestino irritable, incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

En otro aspecto, la invención incluye el uso de compuestos de la invención en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de los trastornos arriba indicados.

65 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención se refiere además a un método de

preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” significa uno cualquiera o más compuestos y/o composiciones que son de suficiente pureza y calidad para usar en la formulación del compuesto de la invención que, cuando se administran de forma apropiada a un humano, no producen una reacción adversa, y que se usan como vehículo para una sustancia medicamentosa (es decir, el compuesto de la presente invención).

La invención incluye además el proceso de preparación de la composición que comprende mezclar el compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye las composiciones que resultan de dicho proceso, proceso que incluye técnicas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, el compuesto de la invención puede ser molido a tamaños nanométricos para la formulación. El compuesto de la invención se puede preparar también moliendo, micronizando o mediante otros métodos de reducción del tamaño de partícula conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, aunque de forma no limitativa, los descritos en las patentes US-4.826.689, US-5.145.684, US-5.298.262, US-5.302.401, US-5.336.507, US-5.340.564, US-5.346.702, US-5.352.459, US-5.354.560, US-5.384.124, US-5.429.824, US-5.503.723, US-5.510.118, US-5.518.187, US-5.518.738, US-5.534.270, US-5.536.508, US-5.552.160, US-5.560.931, US-5.560.932, US-5.565.188, US-5.569.448, US-5.571.536, US-5.573.783, US-5.580.579, US-5.585.108, US-5.587.143, US-5.591.456, US-5.622.938, US-5.662.883, US-5.665.331, US-5.718.919, US-5.747.001, las solicitudes PCT WO 93/25190, WO 96/24336 y WO 98/35666. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar utilizando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos habitualmente utilizados en la técnica se describen en Pharmaceutical Sciences de Remington (Mack Publishing Company).

Las composiciones de la invención incluyen ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto bolo como infusión), e inyección (intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral, o parenteral). La composición puede ser en una unidad de dosificación, tal como una pastilla, una píldora, una cápsula, un polvo, un gránulo, un liposoma, una resina de intercambio iónico, una solución ocular estéril, o un dispositivo de suministro ocular (tal como una lente de contacto y similar que facilite la liberación inmediata, una liberación temporizada, o una liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol o espray líquido dosificado, gota, ampolla, dispositivo autoinyector, o supositorio; para la administración ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral, o rectal, o mediante inhalación o insuflación.

Las composiciones de la invención adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, pastillas, comprimidos alargados, cápsulas (incluidas formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada, y liberación sostenida), gránulos y polvos.

La composición oral se formula preferiblemente como una composición homogénea, en donde la sustancia medicamentosa (es decir, el compuesto de la presente invención) se dispersa uniformemente por toda la mezcla, que se puede subdividir fácilmente en unidades de dosis que contengan cantidades iguales del compuesto de la invención. Preferiblemente, las composiciones se preparan mezclando el compuesto de la invención con uno o más vehículos farmacéuticos presentes de forma opcional (tales como, un almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, agentes para aumentar la fluidez, agente aglutinante, y agente desintegrante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes presentes de forma opcional (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y sirope), uno o más ingredientes convencionales de pastillas (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, y cualquiera de entre diversas gomas), y un diluyente opcional (tal como el agua).

Los agentes aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales (p. ej., glucosa y beta-lactosa), edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas (p. ej., de acacia y tragacanto). Los agentes desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar y bentonita.

El compuesto de la invención puede también administrarse a través de una composición de liberación retardada, en donde la composición incluye un compuesto de la invención y un vehículo de liberación lenta biodegradable (p. ej., un vehículo polimérico) o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (p. ej., un vehículo de intercambio de iones).

Los vehículos de liberación retardada biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Los vehículos biodegradables se utilizan para formar partículas o matrices que retienen una sustancia o sustancias medicamentosas (es decir, el compuesto de la presente invención) y que se degradan/disuelven lentamente en un medio adecuado (p. ej., acuoso, ácido, básico y similares) liberando la sustancia o sustancias medicamentosas. Dichas partículas se degradan/disuelven en fluidos corporales liberando la sustancia o sustancias medicamentosas (es decir, compuestos de la presente invención) contenidas en ellas. Las partículas son preferiblemente nanopartículas (p. ej., en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferiblemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro y, con máxima preferencia, preferiblemente de aproximadamente 100 nm de diámetro). En un proceso de preparación de una composición de liberación lenta, se disuelven o dispersan en primer lugar un vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención. La mezcla resultante se añade a una solución acuosa que contiene un agente o agentes tensioactivos opcionales para

producir una emulsión. El disolvente orgánico se evapora a continuación desde la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención.

Las pastillas y las cápsulas representan una forma de unidad de dosificación oral ventajosa. Las pastillas se pueden recubrir con azúcar o recubrir con una película utilizando técnicas estándar. Las pastillas se pueden recubrir también o mezclar para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada y prolongada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, en donde el componente externo está dispuesto sobre el componente interno a modo de sobre. Los dos componentes pueden estar además separados por una capa que resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrase o mantenga la liberación. Se pueden utilizar diversas capas o materiales de recubrimiento entéricos y no entéricos (tales como ácidos poliméricos, lacas, alcohol acetílico, y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción anterior, hacer pleno uso de la presente invención. Los siguientes Ejemplos deben, por lo tanto, interpretarse como meramente ilustrativos y no limitativos del ámbito de la presente invención en todas sus formas.

Ejemplo 1

Preparación de:
4-*tert*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (Compuesto A)

Se introdujeron 60,0 g de 4-*tert*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2,000 ml equipado con un termopar, una manta calefactora, un condensador y un borboteador de N₂ (ver el procedimiento de preparación de este material en la solicitud WO 2004/046092) y 900 ml de acetonitrilo. Se añadieron 31,9 g de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución. Se añadieron 39,5 g de peróxido de hidrógeno urea y se calentó la mezcla de reacción a 70 ± 5 °C durante 23 horas. Se añadieron 63,8 g de ácido trifluoroacético y se calentó la mezcla de reacción a 80 ± 5 °C para obtener una solución clara. Se añadieron lentamente 900 ml de agua manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 70 ± 5 °C durante la adición. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 20 ± 5 °C y se agitó durante 30 minutos. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración y la torta de filtración se lavó con 240 ml de acetonitrilo:agua en una proporción de 1:1. El sólido recogido se secó al vacío a 40 ± 5 °C para proporcionar 54 g del compuesto del título como un sólido cristalino (ver los datos de caracterización de RMN-¹H en la solicitud WO 2004/046092).

El patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) de este material se muestra en la Fig. 1 y en la Tabla 1 se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y de los espaciamentos *d*. El análisis de DRX se llevó a cabo utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY2407 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición incluyeron: radiación de Cu K_α (λ = 154,059 pm [1,54059 Å]), tensión de generador: 45 kV, corriente de generador: 40 mA, ángulo de inicio: 2,0°2θ, ángulo final: 50,0°2θ, tamaño de paso: 0,0167°2θ, tiempo por paso: 40,005 segundos. La muestra se preparó utilizando técnica de *zero background* (llenado frontal).

Tabla 1

Ángulo de difr. [°2θ]	Espaciamento <i>d</i> [pm (Å)]
8,9301	989,453 (9,89453)
12,6165	701,055 (7,01055)
14,5957	606,406 (6,06406)
15,5479	564,73 (5,69473)
16,9374	523,054 (5,23054)
17,9034	495,044 (4,95044)
18,3833	482,228 (4,82228)
18,8783	469,694 (4,69694)
19,0236	466,14 (4,6614)
19,894	445,938 (4,45938)
21,7546	408,201 (4,08201)
21,9978	403,741 (4,03741)
23,7733	373,975 (3,73975)
24,6309	361,144 (3,61144)
26,3131	338,425 (3,38425)
27,0214	329,713 (3,29713)
27,3243	326,126 (3,26126)
32,8795	272,184 (2,72184)

36,2714	247,471 (2,47471)
---------	-------------------

El espectro Raman del compuesto del título se registró con un espectrómetro Raman-TF Nicolet NXR 9650 con una resolución de 4 cm^{-1} con una excitación procedente de un láser de Nd:YVO4 ($\lambda = 1,064\text{ nm}$). El espectro Raman de este material se muestra en la Fig. 4 con picos principales observados a 657, 671, 749, 784, 964, 1.086, 1.110, 1.149, 1.180, 1.229, 1.270, 1.487, 1.594, 1.609, y 1.676 cm^{-1} .

Ejemplo 2

Preparación de:

Una sal sódica cristalina anhidra de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (Compuesto B en forma cristalina anhidra)

Se introdujeron en un reactor 300 g de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida, 4,737 ml de alcohol metilado industrial (IMS), y 302,4 ml de agua. Se añadieron 27,245 g de gránulos de hidróxido sódico a la suspensión acuosa a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, seguido de calentamiento a $\sim 78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para disolver todos los sólidos. La solución clara se filtró manteniendo la temperatura por encima de $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante todo el proceso de filtración. Tras la filtración, se recalentó la solución filtrada a $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a continuación se enfrió a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se sembró con 3,0 g del Compuesto B en forma cristalina anhidra (preparado por un procedimiento a menor escala análogo sin sembrado) como una suspensión acuosa en 15 ml de alcohol metilado industrial (IMS) a temperatura ambiente. La suspensión acuosa se mantuvo a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche y se enfrió hasta $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se empleó destilación al vacío manteniendo la camisa del reactor a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ y sin permitir que la temperatura de la suspensión acuosa superase $55\text{ }^{\circ}\text{C}$, dejando $\sim 1.500\text{ ml}$ de suspensión acuosa en el reactor. La suspensión acuosa se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se mantuvo a esa temperatura durante la noche, se transfirió a continuación a un secador con filtro y se dejó sedimentar durante 10 minutos. La temperatura de la camisa del filtro se preenfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se retiraron los licores madre por separación utilizando presión de nitrógeno de 0,05 a 0,1 MPa (de 0,5 a 1 bar). Se introdujo en el cristizador un primer lavado preenfriado de 1.200 ml de alcohol metilado industrial (IMS), enfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. El lavado se transfirió a la torta situada en el filtro, se agitó durante 10 minutos, se dejó sedimentar durante 10 minutos, y se retiró a una presión de nitrógeno de 0,05 a 0,1 MPa (de 0,5 a 1 bar). Se repitió el lavado de la torta de filtración dos veces más con las mismas condiciones. La temperatura de la camisa del filtro se aumentó a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se soltó la torta a una presión de nitrógeno de 0,05 a 0,1 MPa (de 0,5 a 1 bar) hasta quedar reducido a un goteo el disolvente que se estaba retirando. La torta húmeda se secó a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación al vacío proporcionando 258,3 g del compuesto del título como un sólido cristalino amarillo.

El patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) de este material se muestra en la Fig. 3 y en la Tabla II se proporciona un resumen de los ángulos de difracción y de los espaciamientos d . El análisis de DRX se llevó a cabo utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY2407 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición incluyeron: Radiación de $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 154,059\text{ pm}$ [$1,54059\text{ \AA}$]), tensión de generador: 45 kV, corriente de generador: 40 mA, ángulo de inicio: $2,0^{\circ}2\theta$, ángulo final: $50,0^{\circ}2\theta$, tamaño de paso: $0,0167^{\circ}2\theta$, tiempo por paso: 40,005 segundos. La muestra se preparó utilizando técnica de zero background (llenado frontal)

Tabla II

Ángulo de difr. [$^{\circ}2\theta$]	Espaciamiento d [pm ($\text{\AA}$)]
4,7052	1876,531 (18,76531)
9,0615	975,138 (9,75138)
12,0211	735,641 (7,35641)
14,2498	621,047 (6,21047)
17,7364	499,669 (4,99669)
18,0898	489,985 (4,89985)
19,1712	462,583 (4,62583)
19,7582	448,971 (4,48971)
20,1043	441,32 (4,4132)
21,3099	416,617 (4,16617)
22,4826	395,145 (3,95145)
24,2524	366,694 (3,66694)
27,0057	329,901 (3,29901)
27,1831	327,789 (3,27789)
27,6689	322,142 (3,22142)
28,6061	311,798 (3,11798)
28,773	310,027 (3,10027)
28,9712	307,952 (3,07952)

30,1157	296,504 (2,96504)
31,6334	282,616 (2,82616)
33,4936	267,332 (2,67332)
33,6372	266,224 (2,66224)
37,5548	239,303 (2,39303)

El espectro Raman del compuesto del título se registró con un espectrómetro Raman-TF Nicolet NXR 9650 con una resolución de 4 cm^{-1} con una excitación procedente de un láser de Nd:YVO4 ($\lambda = 1.064 \text{ nm}$). El espectro Raman de este material se muestra en la Fig. 6 con picos principales observados a 601, 632, 651, 664, 726, 740, 803, 853, 931, 1.080, 1.123, 1.138, 1.162, 1.318, 1.395, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614, y 1.647 cm^{-1} .

El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q1000 y se muestra en la Fig. 8. La muestra se pesó y se transfirió a una bandeja de aluminio, se colocó una tapa y se onduló ligeramente sin sellar la bandeja. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min . El termograma de DSC del Compuesto B en forma cristalina anhidra presenta una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 310 °C . Un experto en la técnica reconocería que la temperatura de inicio de la endoterma puede variar dependiendo de las condiciones experimentales.

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 y se muestra en la Fig. 10. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min . El termograma TGA del Compuesto B en forma cristalina anhidra presenta una pérdida de peso despreciable hasta 300 °C .

Ejemplo 3

Preparación de:

La sal sódica amorfa de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (Compuesto B en forma amorfa)

La sal sódica cristalina amorfa de 4-*terc*-butil-*N*-[4-cloro-2-(1-oxi-piridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (500 mg) se colocó en un recipiente de acero inoxidable de 10 ml que contenía dos bolas de molienda de 7 mm de diámetro. La muestra se molió a temperatura ambiente durante 30 minutos a una frecuencia de 30 Hz utilizando un equipo Retsch Mill MM301.

El patrón de difracción de polvo de rayos X (DRX) de este material se muestra en la Fig. 2. El análisis de DRX se llevó a cabo utilizando un difractómetro PANanalytical X'Pert Pro, modelo PW3040/60, número de serie DY2407 utilizando un detector X'Celerator. Las condiciones de adquisición incluyeron: Radiación de Cu K_{α} ($\lambda = 154,059 \text{ pm}$ [$1,54059 \text{ Å}$]), tensión de generador: 45 kV, corriente de generador: 40 mA, ángulo de inicio: $2,0^{\circ}2\theta$, ángulo final: $50,0^{\circ}2\theta$, tamaño de paso: $0,0167^{\circ}2\theta$, tiempo por paso: 40,005 segundos. La muestra se preparó utilizando técnica de *zero background* (llenado frontal)

El espectro infrarrojo por transformada de Fourier (IR-TF) del compuesto del título se muestra en la Fig. 5 con picos principales observados a 718, 159, 775, 803, 833, 975, 1.078, 1.102, 1.134, 1.154, 1.172, 1.219, 1.261, 1.283, 1.394, 1.460, 1.608, y 1.654 cm^{-1} .

El termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) del compuesto del título se registró en un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q1000 y se muestra en la Fig. 7. La muestra se pesó y se transfirió a una bandeja de aluminio, se colocó una tapa y se onduló ligeramente sin sellar la bandeja. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min .

El termograma de análisis termogravimétrico (TGA) del compuesto del título se registró en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 y se muestra en la Fig. 9. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando una velocidad de calentamiento de 15 °C/min .

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de la sal sódica anhidra de *4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(1-oxipiridin-4-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida*, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres ángulos de difracción, cuando se mide utilizando radiación Cu K, seleccionados del grupo que consiste en: 4,7, 9,1, 12,0, 14,2, 17,7, 18,1, 19,2, 19,8, 20,1, 21,3, 22,5, 24,3, 27,0, 27,2, 27,7, 28,6, 28,8, 29,0, 30,1, 31,6, 33,5, 33,6, y 37,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres ángulos de difracción seleccionados del grupo que consiste en: 4,7, 9,1, 12,0, 14,2, 18,1, 19,2, 19,8, 20,1, 21,3, 22,5, 24,3, 27,2, 28,8, y 37,6 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende al menos tres ángulos de difracción seleccionados del grupo que consiste en: 4,7, 12,0, 14,2, 18,1, 19,2, y 24,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
4. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción seleccionados del grupo que consiste en: 4,7, 12,0, 14,2, 18,1, 19,2, y 24,3 grados $2\theta \pm 0,2$ grados 2θ .
5. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 601, 632, 651, 664, 726, 740, 803, 853, 931, 1.080, 1.123, 1.138, 1.162, 1.318, 1.395, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614, y 1.647 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.
6. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 664, 740, 803, 853, 1.080, 1.123, 1.162, 1.318, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614, y 1.647 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.
7. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un espectro Raman que comprende al menos tres picos en posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 664, 1.162, 1.458, 1.614, y 1.647 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.
8. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la forma cristalina se **caracteriza por** un espectro Raman que comprende picos en posiciones seleccionadas del grupo que consiste en: 664, 740, 803, 853, 1.080, 1.123, 1.162, 1.318, 1.458, 1.526, 1.595, 1.614, y 1.647 $\text{cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.
9. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la composición de la reivindicación 9 para usar en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.
11. La forma cristalina para usar o composición para usar según la reivindicación 10, en donde el síndrome del intestino irritable se selecciona de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
12. La forma cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o la composición de la reivindicación 9 para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por CCR9 seleccionado de: anafilaxis sistémica, respuestas de hipersensibilidad, alergias a medicamentos, alergias a picaduras de insecto, alergias alimentarias, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, vaginitis, psoriasis, dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgico, urticaria, prurito, vasculitis, espondiloartropatías, escleroderma, asma, fibromialgia, escleroderma, espondilitis anquilosante, AR juvenil, enfermedad de Still, AR juvenil poliarticular, AR juvenil pauciarticular, polimialgia reumática, artritis reumatoide, artritis psoriática, osteoartritis, artritis poliarticular, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, glomerulonefritis, rechazo de implantes, enfermedad de injerto-contra-huésped aguda y crónica aterosclerosis, miositis, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, meningitis, hepatitis, nefritis, sepsis, sarcoidosis, conjuntivitis alérgica, otitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sinusitis, síndrome de Behcet, gota, fibrosis pulmonar, y síndrome del colon irritable.

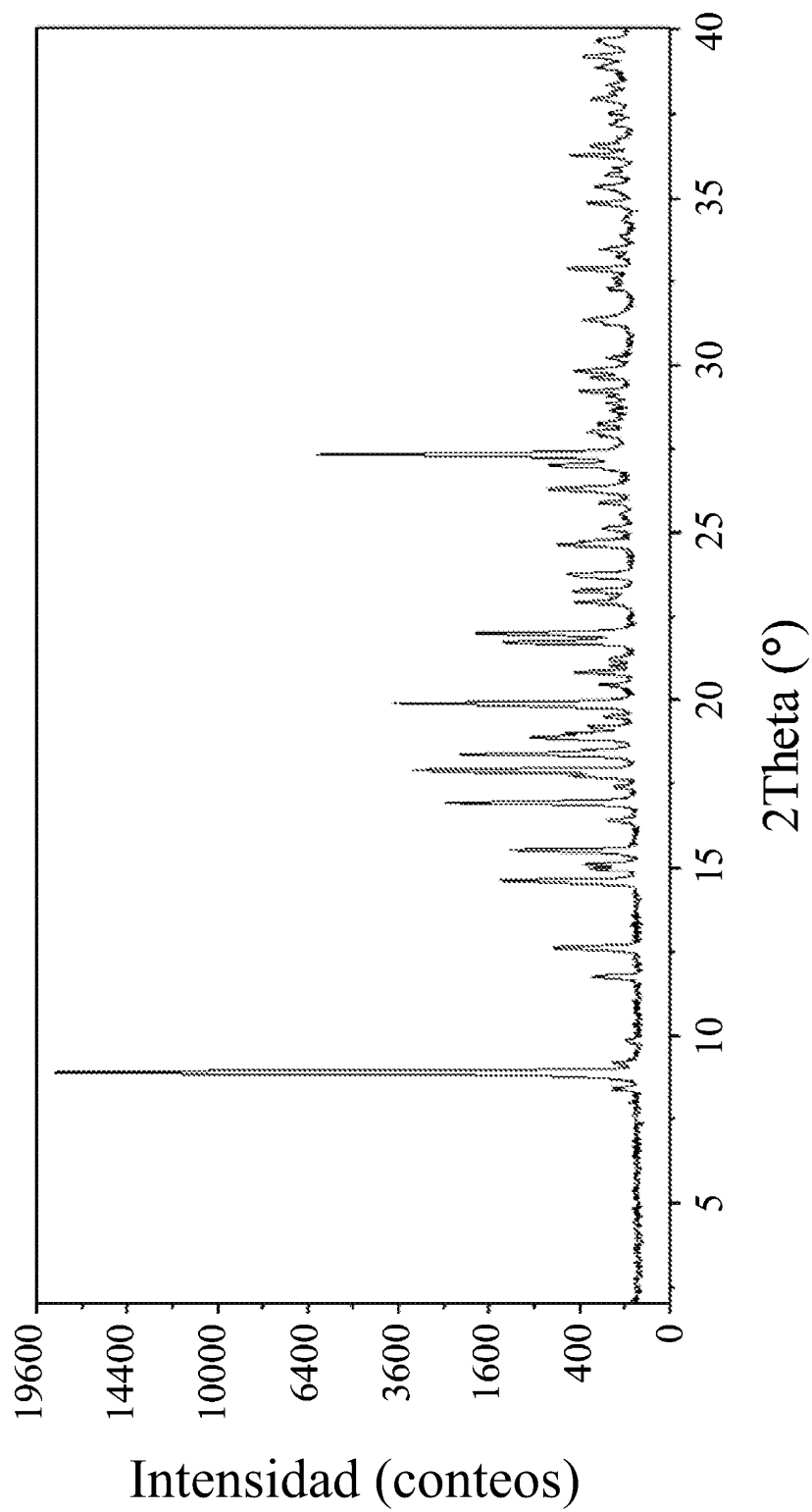


FIG. 1

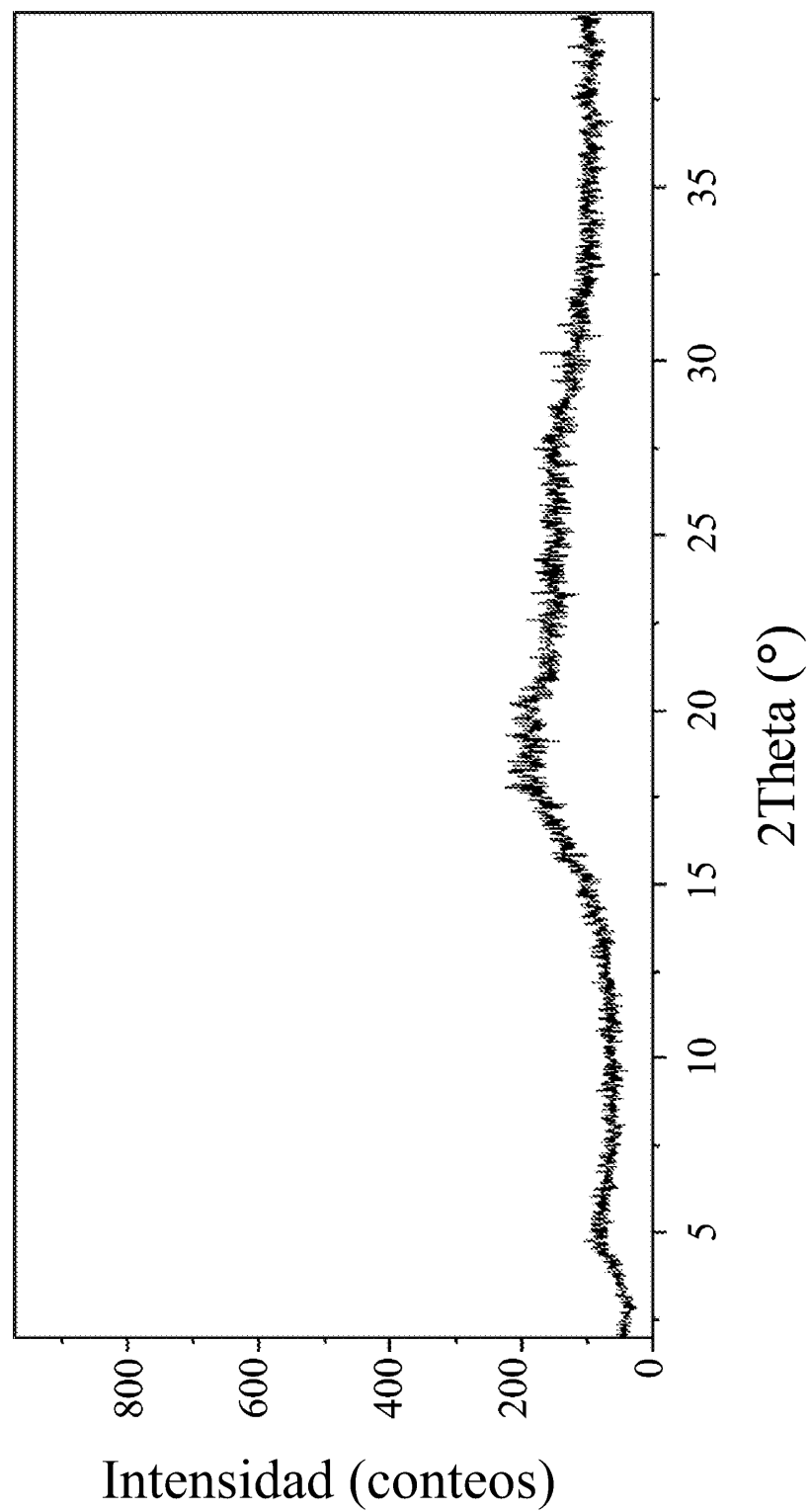


FIG. 2

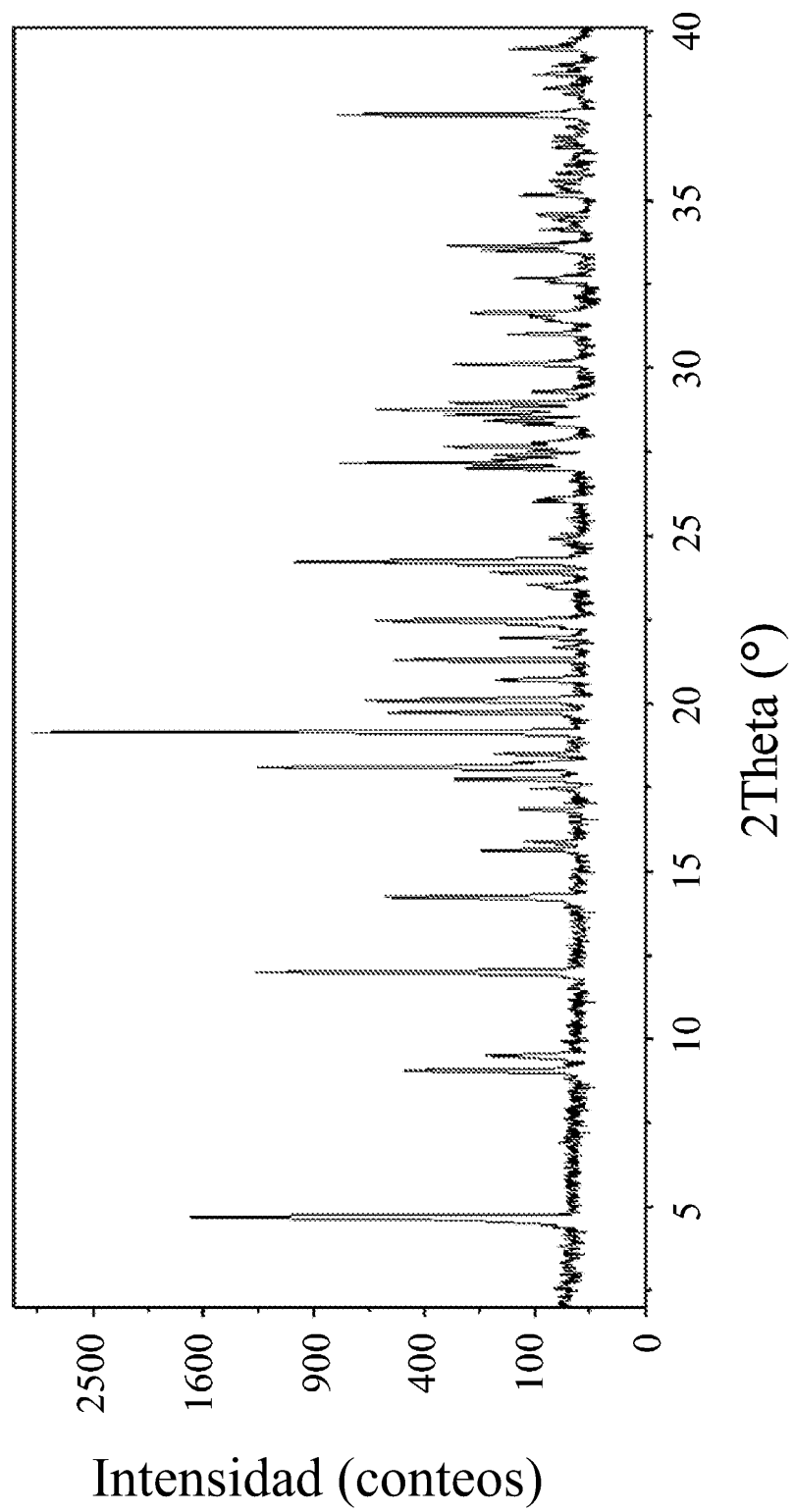


FIG. 3

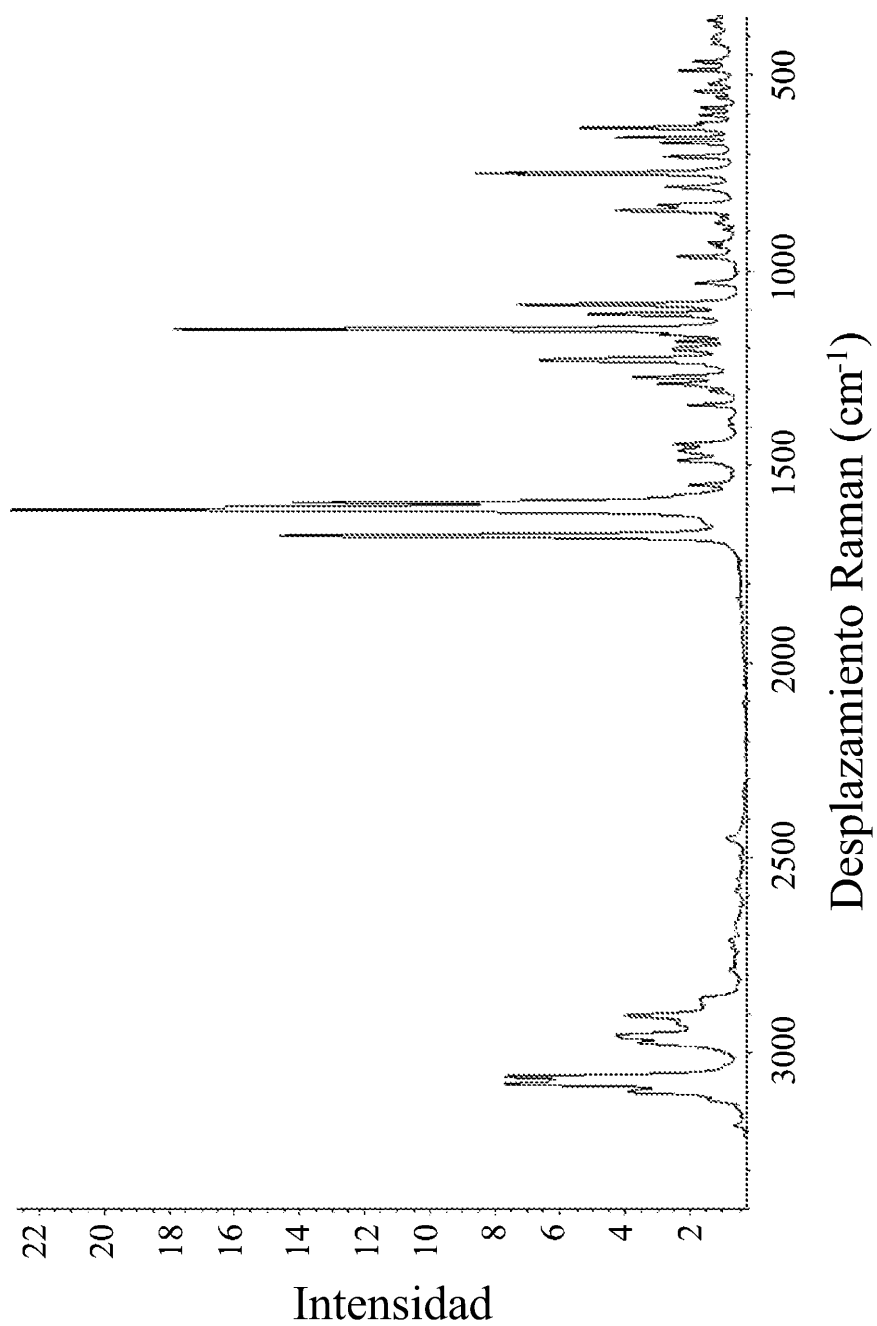


FIG. 4

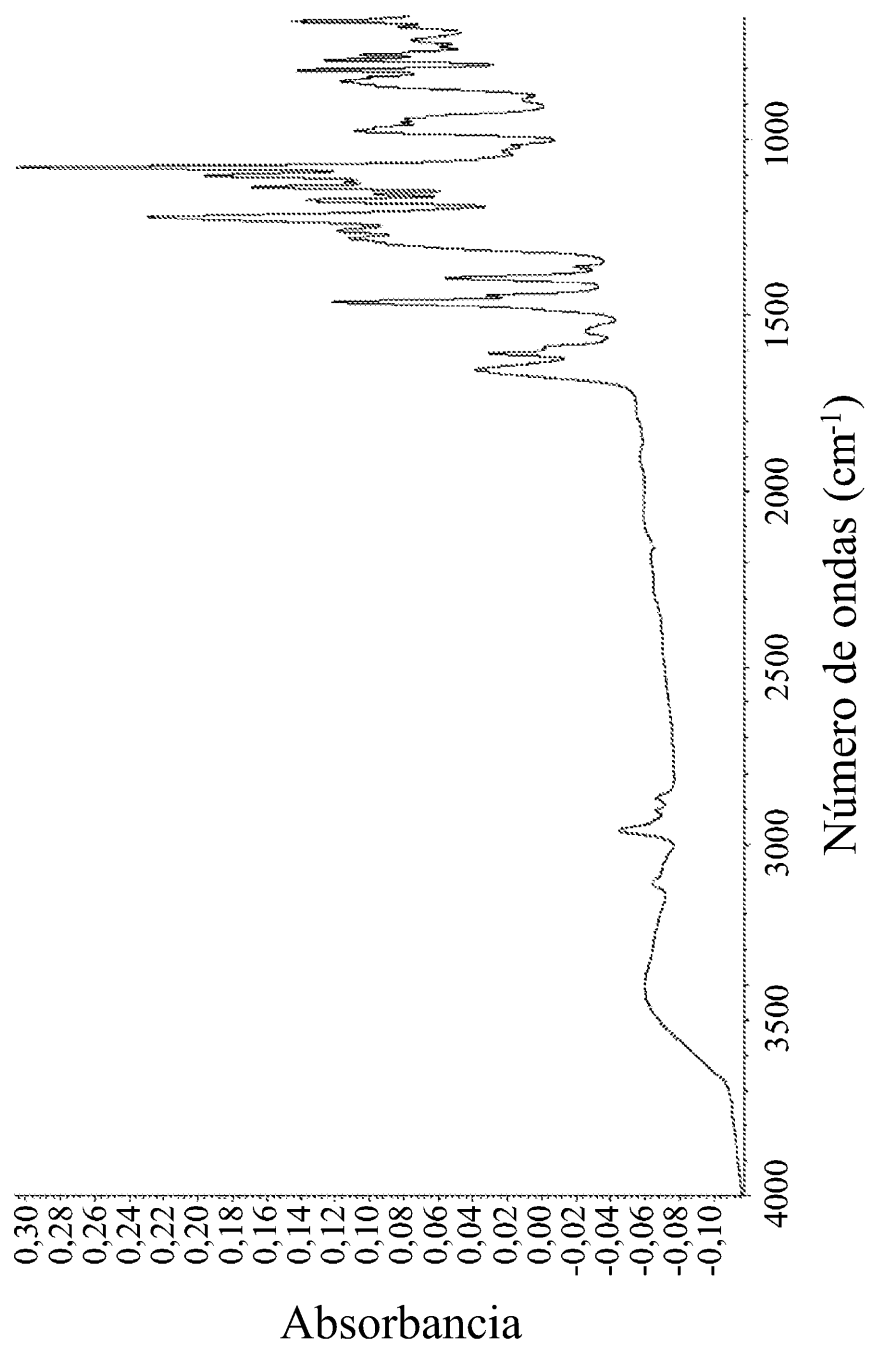


FIG. 5

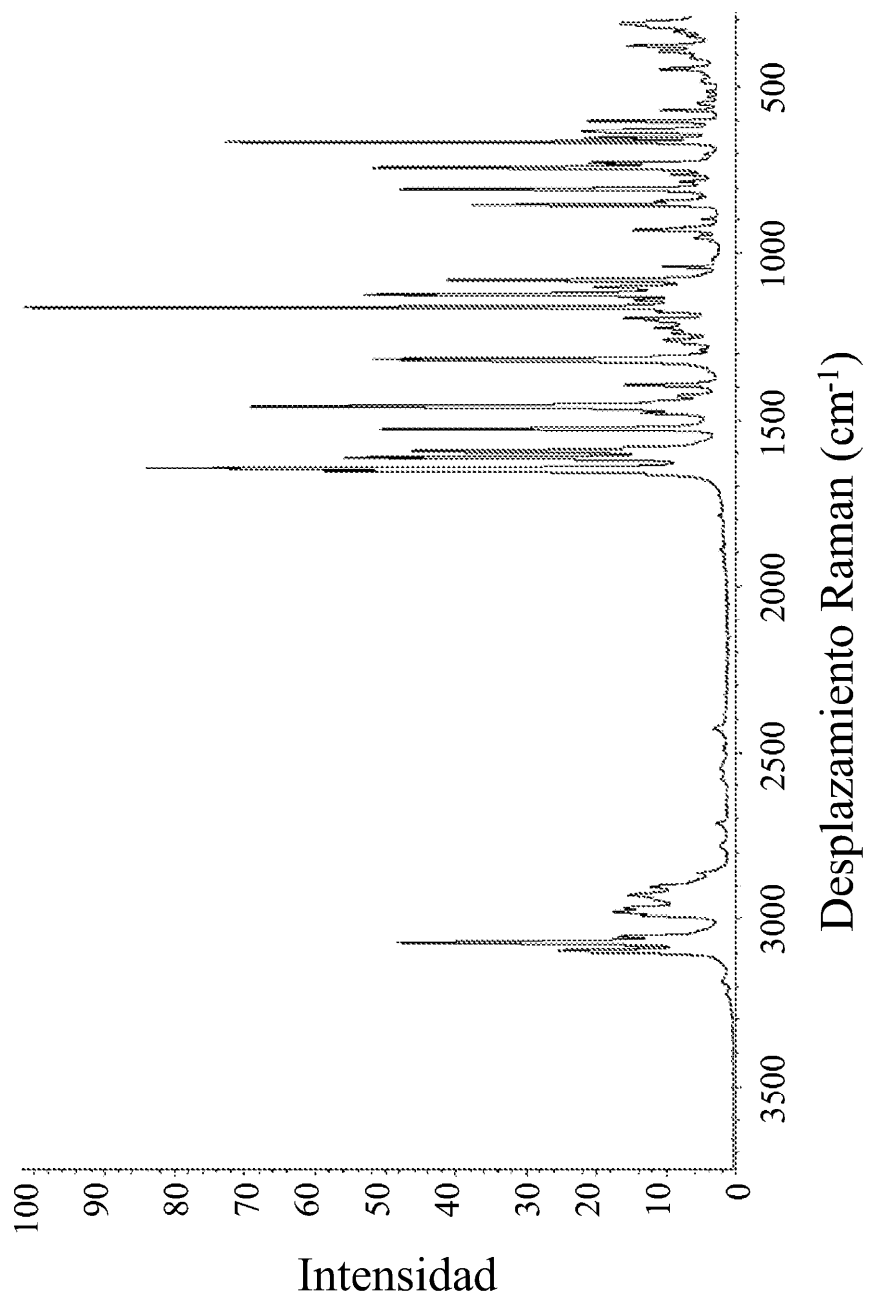


FIG. 6

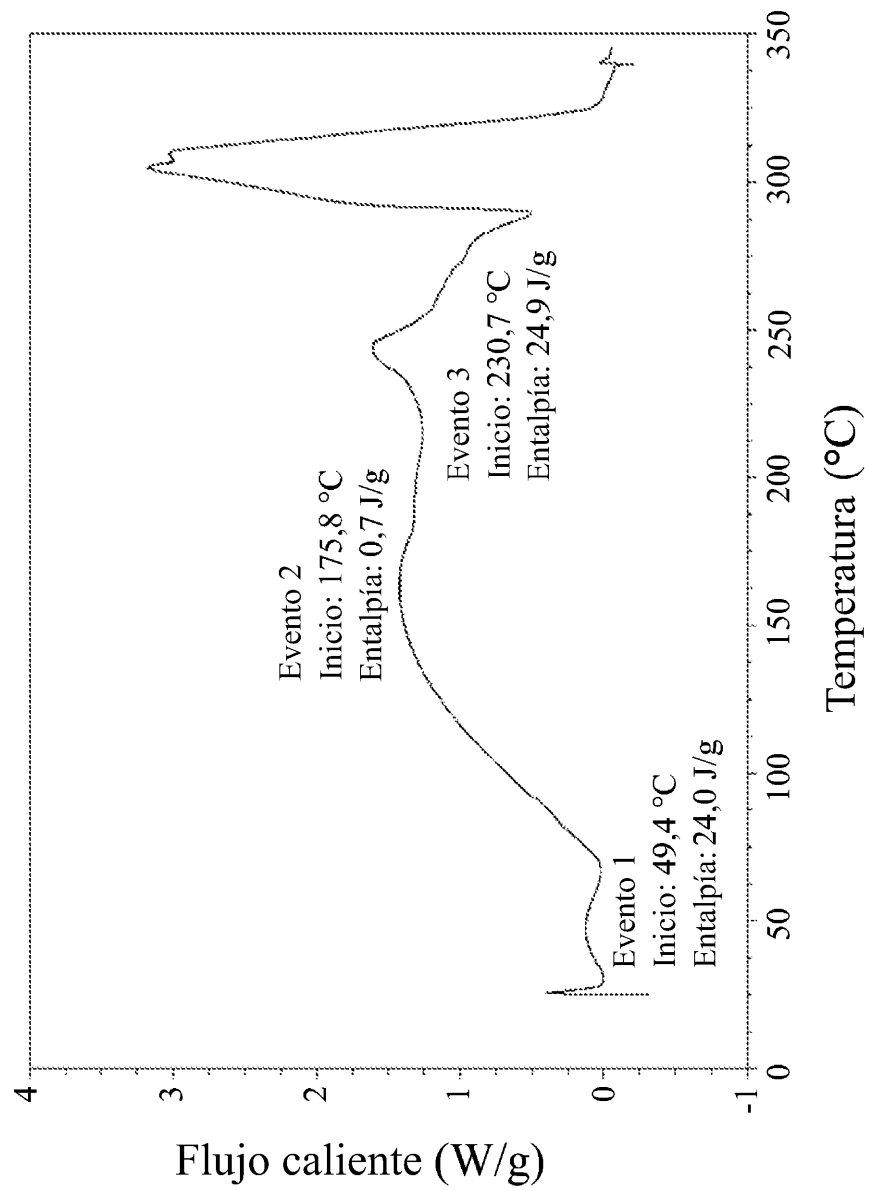


FIG. 7

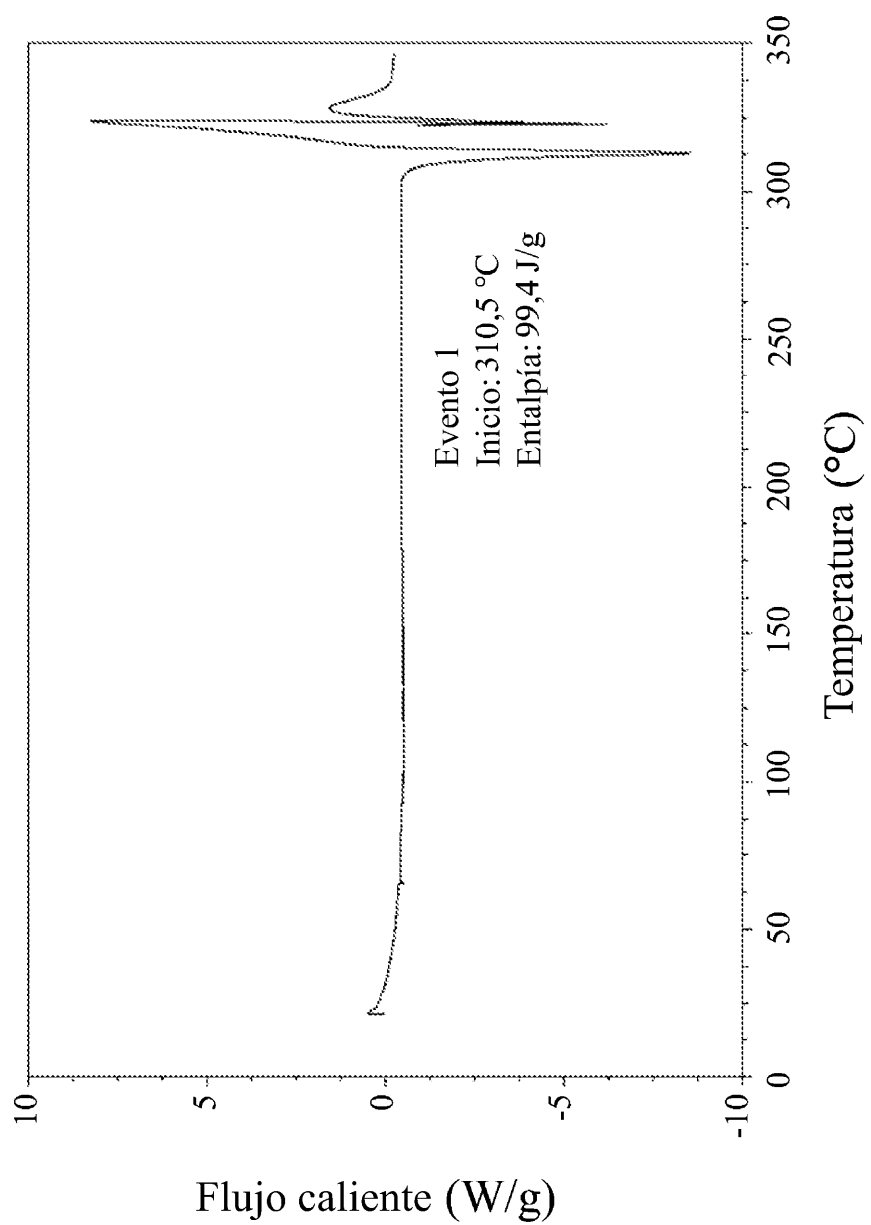


FIG. 8

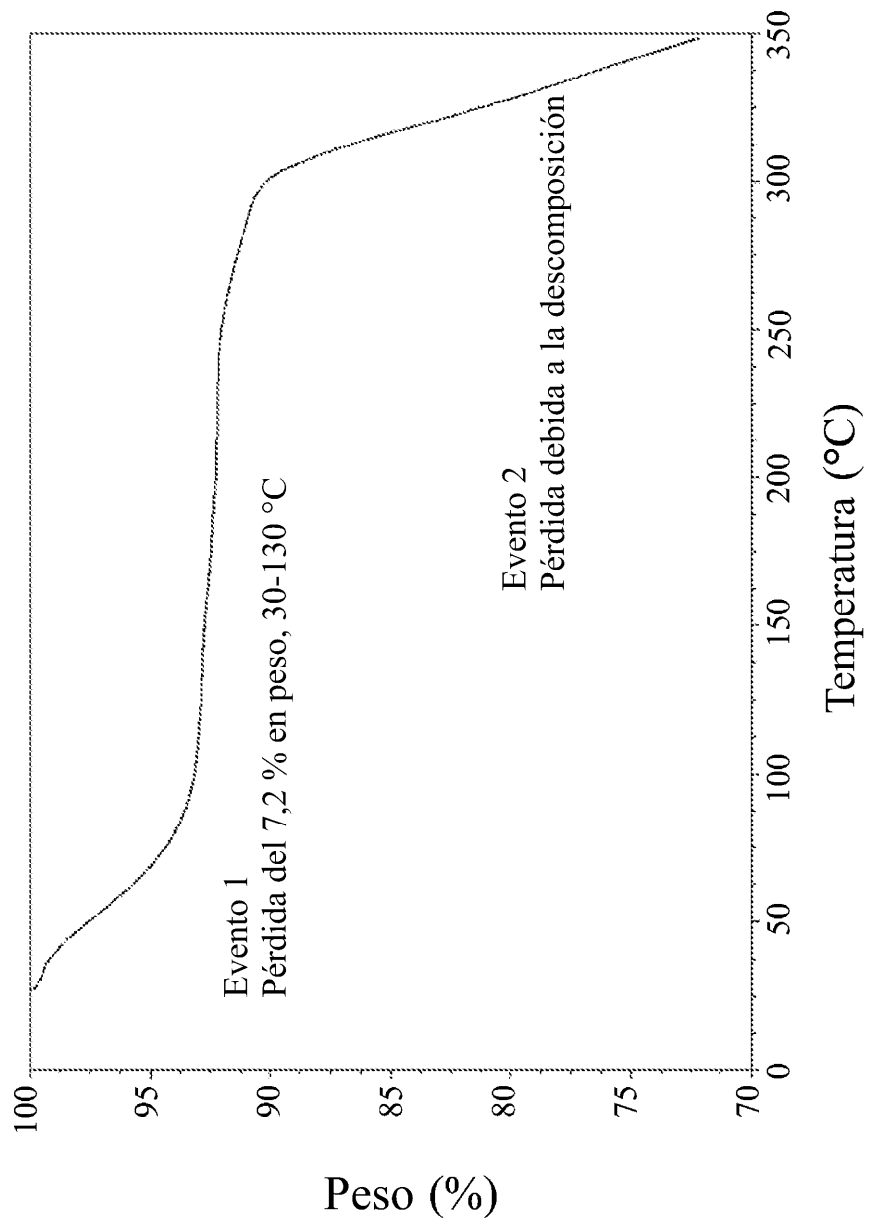


FIG. 9

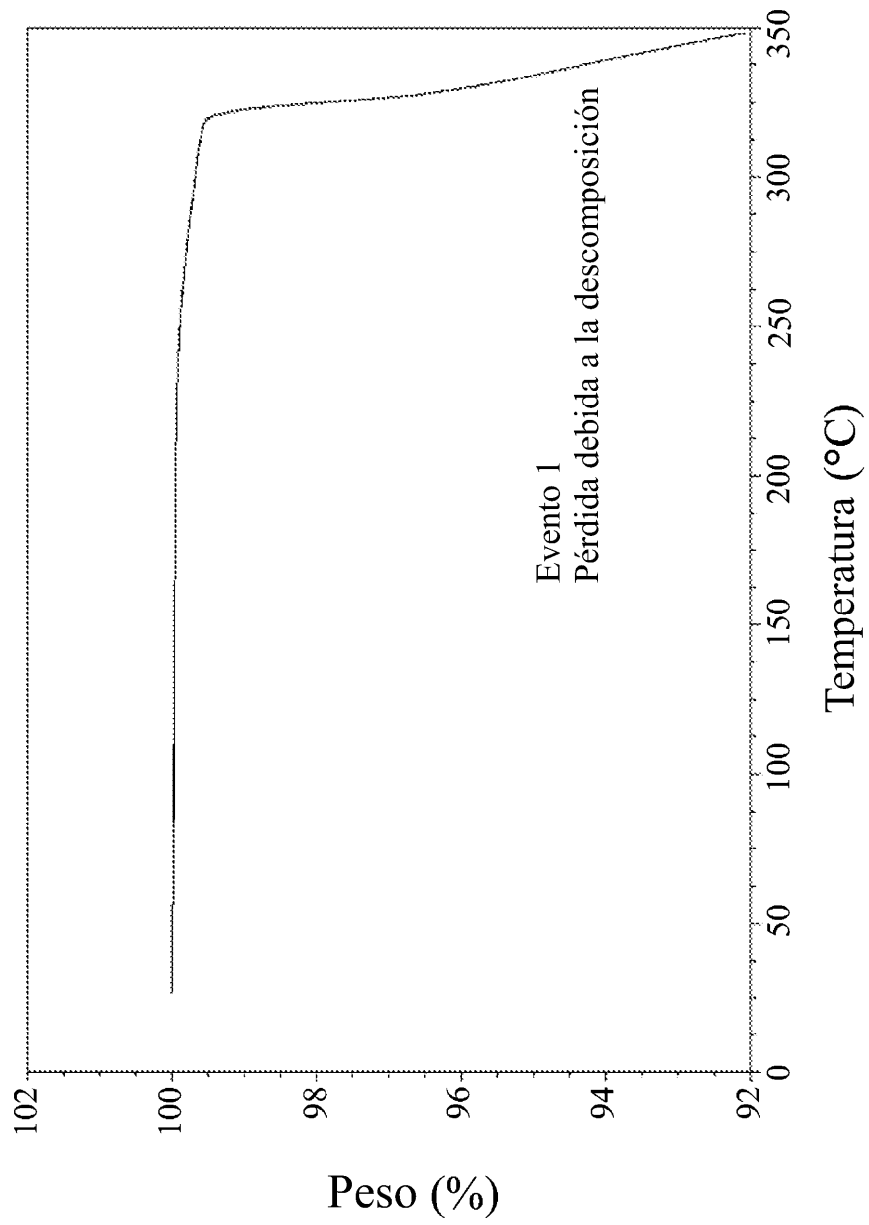


FIG. 10