(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 655 942**

(51) Int. Cl.:

C07C 215/40 (2006.01)
C07C 311/48 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2012** **PCT/IB2012/054502**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013** **WO13030803**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012** **E 12780535 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017** **EP 2760821**

(54) Título: **Sal de colina de un compuesto anti-inflamatorio de ciclobutenodiona sustituida**

(30) Prioridad:

02.09.2011 US 201161530516 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2018

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

AMBARKHANE, AMEET VIJAY;
MAULER, ARNAUD;
TIMPE, CARSTEN y
BAETTIG, URS

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 655 942 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

Sal de colina de un compuesto anti-inflamatorio de ciclobutenodiona sustituida

Campo de la invención

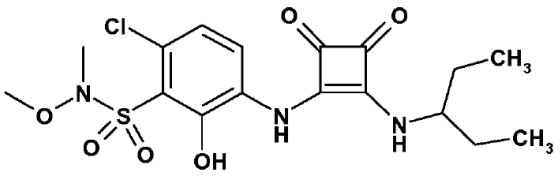
La presente invención se refiere a una sal novedosa de un agente farmacéuticamente activo, a composiciones farmacéuticas sólidas, y a formas de dosificación orales para el suministro de dicha sal a los pacientes que lo necesiten, y al uso de estas composiciones farmacéuticas sólidas y de las formas de dosificación orales.

Antecedentes

El compuesto de 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida, y un método para la preparación del mismo, se han dado a conocer en la Solicitud Internacional de Patente Número WO 2010/015613 como el Ejemplo 8. El compuesto de 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es un agente farmacéuticamente activo y actúa como un antagonista del receptor CXCR2, y es útil en el tratamiento de condiciones y enfermedades inflamatorias, obstructivas o alérgicas, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

El suministro oral de agentes farmacéuticamente activos es en general la vía de suministro de elección, incluso cuando se tratan enfermedades respiratorias, debido a que es conveniente, relativamente fácil, y generalmente indolora, lo cual da como resultado un mayor cumplimiento del paciente en relación con otros modos de suministro. Sin embargo, las barreras biológicas, químicas y físicas, tales como la mala solubilidad, un pH variable en el tracto gastrointestinal, las poderosas enzimas digestivas, y las membranas gastrointestinales impermeables, hacen que el suministro oral de algunos agentes farmacéuticamente activos a mamíferos sea problemático o incluso imposible.

El compuesto de 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida de la fórmula I:



I

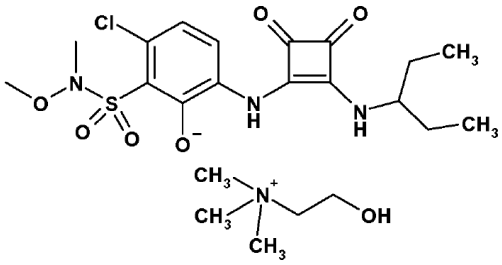
es un compuesto débilmente ácido y es prácticamente insoluble en solución acuosa a un pH de 1.0 a 7.0 como un ácido libre (<0.005 miligramos/mililitro).

De conformidad con lo anterior, existe una necesidad de proporcionar novedosas formas de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida, las cuales muestren cuando menos algunas características superiores sobre la forma de ácido libre. También existe una necesidad de formulaciones que proporcionen una biodisponibilidad efectiva de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida en plasma.

La presente invención proporciona una forma de sal novedosa de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida, y la formulación de la misma, que resuelven los problemas anteriores, o cuando menos proporcionan una alternativa útil a las sales y formulaciones conocidas de este compuesto.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, se divulga aquí la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida de la fórmula II:



II

En esta forma de sal, la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de una manera sorprendente más soluble en el fluido gástrico simulado que el ácido libre que se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2010/015613.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:

a) sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida;

b) un agente alcalizante;

c) un agente inhibidor de la precipitación seleccionado de polivinilpirrolidona e hidroxipropil metil celulosa; y

d) un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional.

Como se utiliza en la presente, el término “agente alcalizante” es un agente capaz de elevar el pH del micro-medio ambiente para la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida en la formulación hidratada hasta un pH mayor de su pKa (pKa = 5.4). Un experto en la materia apreciará que también se pueden utilizar agentes ácidos para ajustar el pH del agente alcalizante siempre que el agente alcalizante como un todo eleve el pH del micro-medio ambiente en la formulación hidratada hasta más de la pKa de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida. Los agentes alcalizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos básicos orgánicos e inorgánicos de un amplio rango de solubilidades acuosas y pesos moleculares, y mezclas de los mismos. Los ejemplos de las sales básicas inorgánicas incluyen hidróxido de amonio, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos tales como óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y similares, y mezclas de los mismos. En particular, un agente alcalizante se selecciona a partir de óxido de magnesio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, y combinaciones de los mismos. De una manera más particular, el agente alcalizante es óxido de magnesio.

Como se utiliza en la presente, el término “agente inhibidor de la precipitación“ se refiere a polivinil-pirrolidona, por ejemplo, aquellos productos conocidos como PVP K30, PVP K29/32 y PVPP XL, e hidroxi-propil-metil-celulosa (HPMC), por ejemplo, aquellos productos conocidos como agentes de recubrimiento de película solubles en agua basados en hipromelosa de baja viscosidad PHARMACOAT®.

Como se utiliza en la presente, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable adicional" se refiere a los vehículos farmacéuticos convencionales, tales como desintegrantes, diluyentes, lubricantes, derrapantes y aglutinantes que son conocidos por una persona experta en el campo galénico, y los cuales se agregan a la composición en adición a los agentes alcalizantes y a los agentes inhibidores de la precipitación. Por ejemplo, los desintegrantes conocidos, tales como croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, y crospovidona, se pueden utilizar como vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales. En particular, un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional se selecciona a partir de desintegrantes, diluyentes, lubricantes, derrapantes y aglutinantes. De una manera más particular, el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir de croscarmelosa de sodio, manitol, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

Como se utiliza en la presente, el término “forma de dosificación oral” se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias para los seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad previamente determinada de un agente terapéutico en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación orales bien conocidas son, por ejemplo, tabletas, cápsulas y capletas.

A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprenden", o las variaciones, tales como "comprende" o "comprendiendo", deben ser entendidas para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

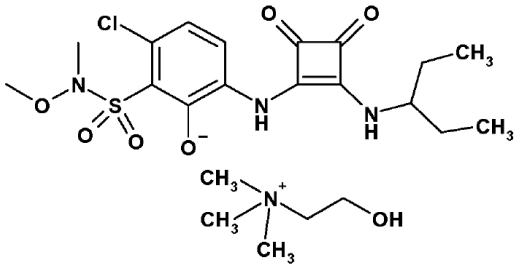
Descripción del dibujo

Figura 1: A es la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida; la concentración [nanogramos/mililitro] se refiere a las concentraciones promedio de A (nanogramos/mililitro, promedio ± desviación estándar) en plasma de perros Beagle machos después de la administración de 63 miligramos/animal (calculados como el ácido libre; n = 5 perros por grupo de tratamiento) de A como cápsulas de acuerdo con el Ejemplo 3 (= Forma 1), una formulación de dispersión sólida (= Forma 2), y gránulos con recubrimiento entérico (= Forma 3).

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención divulga una sal novedosa de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-

dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida, es decir, la colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida de la fórmula II:



II

De una manera sorprendente, se encontró que la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida tiene una solubilidad superior en el fluido gástrico simulado. Mientras que la solubilidad del ácido libre es de 0.001 miligramo/mililitro en el fluido gástrico simulado a un pH de 1.2, la solubilidad de la sal de colina es de 8.018 miligramos/mililitro. Adicionalmente, la solubilidad de la sal de colina en el fluido gástrico simulado también se mejora significativamente comparándose con otras sales de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida, tales como las sales de sodio, calcio, N,N-dimetil-2-amino-etanol y N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina.

Adicionalmente, la higroscopicidad de la sal de colina se reduce mucho comparándose con el ácido libre. La cantidad de agua absorbida por el ácido libre es del 2.4 % y del 2.8 % en peso después de 1 día con una humedad del 80 % y del 92 %, respectivamente, y la cantidad de agua absorbida por la sal de colina es del 0.7 % y del 0.6 % en peso después de 1 día con una humedad del 80 % y del 92 %, respectivamente.

La sal de colina tiene también una mucho mayor velocidad de disolución a un pH de 1 y exposición oral cuando se dosifica a 10 miligramos/kilogramo a ratas SPRAGUE DAWLEY® machos comparándose con la forma de ácido libre.

Aunque la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida tiene una buena solubilidad en las condiciones ácidas gástricas en el estómago, la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida se convierte fácilmente, en las condiciones ácidas gástricas, hasta la forma de ácido libre, la cual es pobremente soluble. El resultado de esto es la pobre biodisponibilidad de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida. La composición farmacéutica sólida comprende:

a) sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida;

b) un agente alcalizante;

c) un agente inhibidor de la precipitación seleccionado de polivinilpirrolidona e hidroxipropil metil celulosa; y

d) un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional.

De una manera sorprendente, se encontró que esta composición tiene una mayor velocidad de disolución y una mejor biodisponibilidad, como se mide en la AUC, C_{max} promedio, y la variabilidad inter-animales más baja denotada por %CV (véanse Ejemplo 7, Tabla 1, Figura 1).

Es particularmente sorprendente que la concentración promedio de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida en plasma de perros Beagle machos después de la administración oral de dosis similares es más alta cuando se utiliza una composición de acuerdo con el segundo aspecto, que cuando se utilizan formulaciones de suministro especiales, tales como la formulación de gránulos con recubrimiento entérico o la formulación de dispersiones sólidas (véanse Ejemplo 7, Tabla 1, Figura 1).

En una **realización** (i) del segundo aspecto de la presente invención, el agente alcalizante se selecciona a partir de óxido de magnesio, carbonato de calcio, fosfato de calcio y combinaciones de los mismos. En particular, el agente alcalizante es óxido de magnesio.

En una realización (ii) del segundo aspecto o realización (i) del segundo aspecto, el agente inhibidor de la precipitación se selecciona a partir de polivinil-pirrolidona e hidroxi-propil-metil-celulosa. En particular, el agente inhibidor de la precipitación es polivinil-pirrolidona. De una manera más particular, la polivinil-pirrolidona se

selecciona a partir de los productos conocidos como PVP K30, PVP K29/32 y PVPP XL, todavía más particularmente, PVP K30.

En una realización (iii) del segundo aspecto o realización (i) o (ii) del segundo aspecto, la cantidad del agente alcalizante está en el intervalo de 5 % a el 30 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida, en particular la cantidad del agente alcalizante está en el intervalo de 10 % a 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida, más particularmente, en el intervalo de 10 % a 15 % en peso.

En una realización (iv) del segundo aspecto o realizaciones (i) a (iii) del segundo aspecto, la cantidad del agente inhibidor de la precipitación está en el intervalo de 8 % a 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida, en particular en el intervalo de 10 % a 15 % en peso.

En una realización (v) del segundo aspecto o realizaciones (i) a (iv) del segundo aspecto, el vehículo farmacéuticamente aceptable adicional se selecciona a partir de desintegrantes, diluyentes, lubricantes, derrapantes y aglutinantes, o una mezcla de los mismos.

En una realización (vi) del segundo aspecto o realizaciones (i) a (v) del segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:

a) sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida;

b) óxido de magnesio;

c) polivinil-pirrolidona; y

d) una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol.

En una realización particular (vii) de la realización (vi) del segundo aspecto, la composición comprende además celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y dióxido de silicio coloidal.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral, la cual comprende la composición de acuerdo con el segundo aspecto o realizaciones (i) a (vii) del segundo aspecto.

En una realización (i) del tercer aspecto, la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 5 a 100 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

En una realización (ii) del tercer aspecto, la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 75 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

En otra realización (iii) del tercer aspecto, la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 25 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

En otra realización (iv) del tercer aspecto, la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 5 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

En una realización adicional (v) del tercer aspecto o realizaciones (i) a (iv) del tercer aspecto, la forma de dosificación se selecciona a partir de una tableta, cápsula y capleta, en particular una cápsula. Estas cápsulas se pueden preparar mediante un proceso de mezcla convencional, por ejemplo, en una mezcladora de difusión y utilizando los pasos de tamización apropiados para hacer posible una distribución homogénea de los ingredientes. Como lo sabría una persona con experiencia en el campo galénico, los tamaños de partículas de los vehículos no deben diferir demasiado del tamaño de partículas de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida, para evitar la segregación durante la mezcla. La mezcla final se puede llenar manualmente o con una máquina llenadora de cápsulas automatizada, en cápsulas de gelatina dura, de hidroxi-propil-metil-celulosa (HPMC), de almidón, o de pululano.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a una composición o forma de dosificación oral de acuerdo con el segundo y tercer aspectos, respectivamente, para utilizarse en medicina, en particular para utilizarse en el tratamiento de condiciones y enfermedades mediadas por CXCR2, por ejemplo, condiciones y enfermedades inflamatorias, obstructivas o alérgicas, en particular enfermedad pulmonar obstructiva crónica de las vías respiratorias (COPD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, síndrome de bronquiolitis obliterante y asma severa.

Las realizaciones y características adicionales se estipulan en parte en la descripción que sigue, y en parte llegarán a ser evidentes para los expertos en este campo después de examinar la memoria descriptiva, o se pueden

aprender mediante la práctica de la invención.

Esta invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, los cuales no deben interpretarse como limitantes.

Experimental

Ejemplo 1: Preparación a pequeña escala de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Se agregó metanol (15.6 mililitros), bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, a la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (4.8 gramos), para dar una suspensión amarilla. Esta suspensión se calentó a 65 ± 3°C durante 15 minutos a reflujo o cerca del reflujo. Se agregó hidróxido de colina (2.78 miligramos) en metanol (MeOH), durante 30 minutos. La solución color café oscuro se filtró y se lavó con metanol (3.6 mililitros). Se agregó isopropanol (12.3 mililitros), durante 30 minutos, a la solución color café oscuro, y todo esto entonces se enfrió a 55°C. Se agregaron cristales de siembra de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (3 miligramos), y la solución se agitó hasta iniciarse la cristalización. La solución entonces se enfrió a 0°C durante dos horas, y se agitó a esa temperatura durante dos horas. La suspensión amarilla se filtró y se lavó con isopropanol (10 mililitros). La torta del filtro húmeda se secó en un horno al vacío durante la noche a 85°C.

Ejemplo 2: Preparación de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Se agregó metanol (81.3 kilogramos, 103 litros), bajo nitrógeno, a la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (25.0 kilogramos), para dar una suspensión amarilla. Esta suspensión se calentó a 65 ± 3°C durante 15 minutos. Se agregó a la suspensión una solución de hidróxido de colina (14.5 kilogramos) en metanol (MeOH) (15.6 kilogramos, 20 litros), durante un período de 30 minutos. La suspensión se agitó durante 60 minutos adicionales, y entonces se filtró y se lavó con metanol (3.3 kilogramos, 4 litros). Entonces se agregó isopropanol (64.1 kilogramos, 82 litros) durante 30 minutos, y todo esto se enfrió hasta 55 ± 2°C. Se agregaron cristales de siembra de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida (0.016 kilogramos), y la suspensión se agitó a 55 ± 2°C antes de enfriarse hasta 0 ± 2°C durante 2 horas. La suspensión se agitó durante 2 horas adicionales antes de centrifugarse, se lavó con isopropanol (52.1 kilogramos, 67 litros), se filtró, y los cristales obtenidos (25.4 kilogramos) se secaron.

Ejemplo 3: Cápsula de 63 miligramos (calculados como el ácido libre) de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Se preparó una composición farmacéutica de la manera descrita en el Ejemplo 1, a partir de los ingredientes enlistados en la siguiente tabla y se rellenaron en cápsulas:

Ingrediente	**Cantidad (mg)**	**%**	**Función**
Sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	78.06	22.3	Ingrediente activo
PVP K30	42.00	12.0	Agente inhibidor de precipitación
Óxido de magnesio	42.00	12.0	Agente alcalizante
Celulosa MK GR	42.3	12.1	Agente de relleno, diluyente

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Manitol SD200	110.64	31.6	Diluyente
Na-CMC XL (AC-di-SOL)	28.00	8.0	Desintegrante
Sílice vaporizada Aerosil® 200	1.75	0.5	Derrapante
Estearato de magnesio	5.25	1.5	Lubricante
Peso de relleno de cápsula	350.00	100	

Ejemplo 4: Cápsula de 75 miligramos (calculados como el ácido libre) de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Se preparó una composición farmacéutica de la manera descrita en el Ejemplo 1 a partir de los ingredientes enlistados en la siguiente tabla y se rellenaron en cápsulas:

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	92.93	25.1	Ingrediente activo
PVP K30	44.40	12.0	Agente inhibidor de precipitación
Óxido de magnesio	50.00	13.5	Agente alcalizante
Celulosa MK GR	55.09	14.9	Agente de relleno, diluyente
Manitol SD200	105.38	28.5	Diluyente

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Na-CMC XL (AC-di-SOL)	14.80	4.0	Desintegrante
Sílice vaporizada Aerosil® 200	1.85	0.5	Derrapante
Estearato de magnesio	5.55	1.5	Lubricante
Peso de relleno de cápsula	370.00	100	
Cubierta de cápsula vacía	96.00		
Peso total de la cápsula	466.00		

Ejemplo 5: Cápsula de 25 miligramos (calculados como el ácido libre) de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Se preparó una composición farmacéutica de la manera descrita en el Ejemplo 1 a partir de los ingredientes enlistados en la siguiente tabla y se rellenaron en cápsulas:

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	30.98	8.4	Ingrediente activo
PVP K30	44.40	12.0	Agente inhibidor de precipitación
Óxido de magnesio	50.00	13.5	Agente alcalizante
Celulosa MK GR	72.22	19.5	Agente de relleno, diluyente
Manitol SD200	150.20	40.6	Diluyente

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Na-CMC XL (AC-di-SOL)	14.80	4.0	Desintegrante
Sílice vaporizada Aerosil® 200	1.85	0.5	Derrapante
Estearato de magnesio	5.55	1.5	Lubricante
Peso de relleno de cápsula	370.00	100	
Cubierta de cápsula vacía	96.00		
Peso total de la cápsula	466.00		

Ejemplo 6: Cápsula de 5 miligramos (calculados como el ácido libre) de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

Se preparó una composición farmacéutica de la manera descrita en el Ejemplo 1 a partir de los ingredientes enlistados en la siguiente tabla y se rellenaron en cápsulas:

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida	6.20	1.7	Ingrediente activo
PVP K30	44.40	12.0	Agente inhibidor de precipitación
Óxido de magnesio	50.00	13.5	Agente alcalizante
Celulosa MK GR	64.28	17.4	Agente de relleno, diluyente
Manitol SD200	168.12	45.4	Diluyente
Na-CMC XL (AC-di-SOL)	29.60	8.0	Desintegrante
Sílice vaporizada Aerosil® 200	1.85	0.5	Derrapante

Ingrediente	Cantidad (mg)	%	Función
Estearato de magnesio	5.55	1.5	Lubricante
Peso de relleno de cápsula	370.00	100	
Cubierta de cápsula vacía	96.00		
Peso total de la cápsula	466.00		

Ejemplo 7: Estudios farmacocinéticos de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida

A los perros Beagle machos se les administraron dosis orales individuales de cápsulas (63 miligramos de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida por cápsula, calculados como el ácido libre), de acuerdo con el Ejemplo 3 (= Forma 1), una formulación de dispersión sólida (= Forma 2), y gránulos con recubrimiento entérico (= Forma 3). Los perros se trataron previamente con pentagastrina (6 microgramos/kilogramo) con el objeto de reducir el pH en el estómago e imitar las condiciones más ácidas en los seres humanos. Se utilizaron tres grupos de tratamiento (n = 5 perros por grupo de tratamiento) para cada forma de administración, y los parámetros medidos se basan en las concentraciones en plasma. La Tabla 1 resume los parámetros farmacocinéticos para cada uno de los tres grupos de tratamiento.

Tabla 1

Parámetro PK	Forma 1	Forma 2	Forma 3
T_{max} (h)[a]	2 [1-2]	2 [1-4]	2 [1-2]
C_{max} (ng/mL)	7510 ± 4490	3300 ± 2110	6440 ± 3860
C_{max} / dosis ((ng/mL)/(mg/kg))	1030 ± 588	454 ± 283	842 ± 516
AUCfinal (h ng/mL)	25600 ± 13200	14900 ± 8320	19800 ± 12700
AUCfinal / dosis: ((h ng/mL)/(mg/kg))	3480 ± 1750	2040 ± 1090	2570 ± 1650
a: promedio [intervalo].			

La AUCfinal normalizada de la dosis promedio de la Forma 1 fue 1.7 y 1.3 veces más alta que aquélla de las Formas 2 y 3, respectivamente, sin ningún impacto sobre la T_{max}.

La exposición sistémica de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida en los perros utilizando las Formas 1, 2 y 3 se comparó con la exposición sistémica después de su administración intravenosa (912 ± 126 nanogramos-hora/mililitro a 0.3 miligramos/kilogramo). Se calcularon biodisponibilidades orales del 116 % para la Forma 1, del 75 % para la Forma 2, y del 85 % para la Forma 3.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:

a) sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida;

b) un agente alcalizante;

c) un agente inhibidor de la precipitación seleccionado de polivinil-pirrolidona e hidroxipropil metil celulosa; y

d) un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional, en donde

"agente alcalinizante" es un agente capaz de elevar el pH del microambiente para 6-cloro-3-[2-(1-etil-propilamino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida en la formulación hidratada a un pH mayor que pKa = 5.4

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agente alcalizante es óxido de magnesio.

3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la polivinil-pirrolidona se selecciona a partir de PVP K30, PVP K29/32 y PVPP XL, en particular PVP K30.

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la cantidad del agente alcalizante está en el intervalo de 10 % a 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida, en particular en el intervalo de 10% a 15% en peso.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad de agente inhibidor de la precipitación está en el intervalo de 8 % a 20 % en peso del peso total de la composición farmacéutica sólida, en particular en el intervalo 10 % a 15 % en peso.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que comprende

a) sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida;

b) óxido de magnesio;

c) polivinil-pirrolidona; y

d) una mezcla de croscarmelosa de sodio y manitol.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, la cual comprende además celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, o una mezcla de estos.

8. Una forma de dosificación oral, la cual comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y en donde la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 5 a 100 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

9. Una forma de dosificación oral, la cual comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 8, y en donde la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 75 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

10. Una forma de dosificación oral, la cual comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 8, y en donde la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 25 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

11. Una forma de dosificación oral, la cual comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 8, y en donde la cantidad de la sal de colina de la 6-cloro-3-[2-(1-etil-propil-amino)-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil-amino]-2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida es de 5 miligramos, sobre una base seca, calculados como el ácido libre.

12. La forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde la forma de dosificación se selecciona a partir de una tableta, una cápsula, y una capleta.

13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la forma de dosificación oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, para utilizarse en el tratamiento de condiciones y enfermedades mediadas por CXCR2.

14. La composición, o la forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 13, para utilizarse en el tratamiento de condiciones y enfermedades inflamatorias, obstructivas o alérgicas.

15. La composición, o la forma de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 13, para utilizarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de las vías respiratorias (COPD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, síndrome de bronquiolitis obliterante, y asma severa.

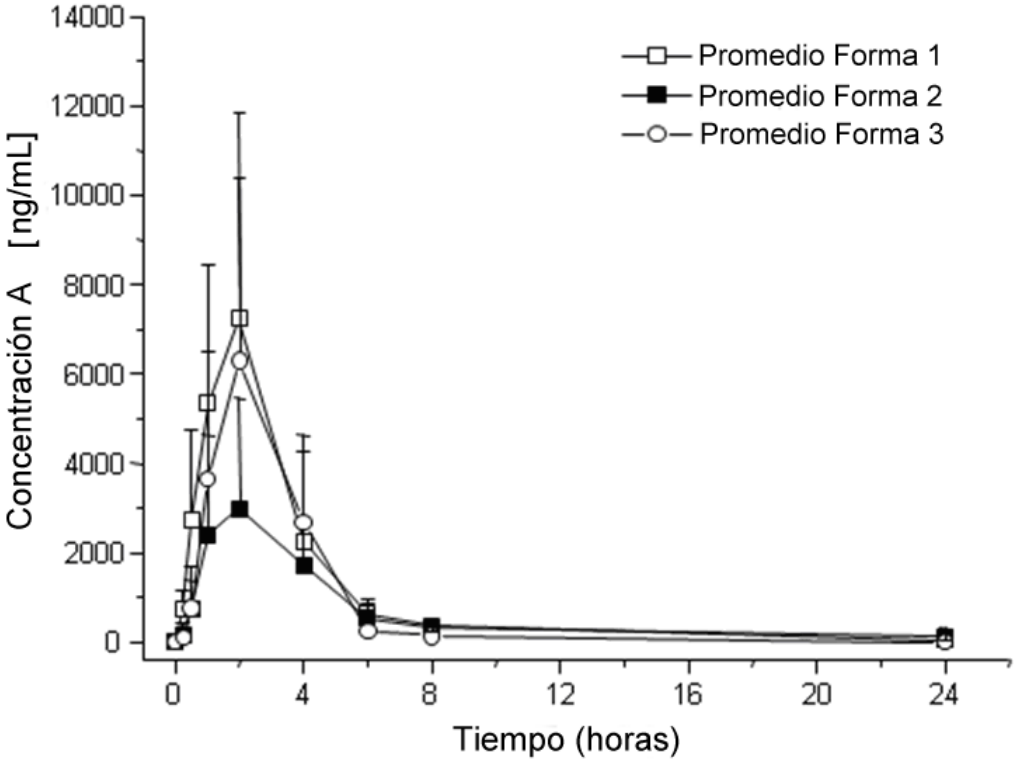

Promedio Forma 1
Promedio Forma 2
Promedio Forma 3
Concentración A [ng/mL]
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (horas)

FIG. 1