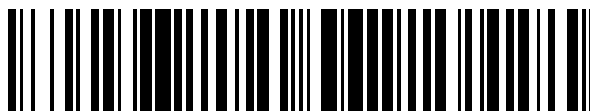


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 938**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2012** **PCT/EP2012/052504**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012** **WO12119841**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012** **E 12706221 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017** **EP 2697215**

54 Título: **Ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético amorfo**

30 Prioridad:

07.03.2011 GB 201103837

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

20.03.2018

73 Titular/es:

ATOPIX THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)

265 Strand

London WC2R 1BH, GB

72 Inventor/es:

BETANCOURT, AIMESTHER;

LEMIEUX, MARC y

THIBERT, ROCH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 659 938 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

Ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético amorfo

La presente invención se refiere a una nueva forma amorfa estable de un compuesto que es útil como producto farmacéutico, a métodos para preparar dicha forma amorfa, composiciones que la contienen y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, así como otras enfermedades inflamatorias mediadas por prostaglandina D₂ (PGD₂) u otros agonistas que actúan en el receptor CRTH2 en las células, incluyendo eosinófilos, basófilos y linfocitos Th2.

PGD₂ es un eicosanoide, una clase de mediador químico sintetizado por células como respuesta a los daños locales del tejido, estímulos normales o estímulos hormonales o a través de rutas de activación celular. Los eicosanoides se unen a receptores de la superficie de la célula específicos en una amplia variedad de tejidos de todo el cuerpo y median varios efectos sobre dichos tejidos. Se sabe que PGD₂ es producida por mastocitos, macrófagos y linfocitos Th2 y se ha detectado en altas concentraciones en las vías respiratorias de pacientes asmáticos desafiados con antígeno (Murray et al., (1986), N. Engl. J. Med. 315: 800-804). La instilación de PGD₂ en las vías respiratorias puede provocar muchas de las características de la respuesta asmática, incluyendo broncoconstricción (Hardy et al., (1984) N. Engl. J. Med. 311: 209-213; Sampson et al., (1997) Thorax 52: 513-518) y la acumulación de eosinófilos (Emery et al., (1989) J. Appl. Physiol. 67: 959-962).

Se ha confirmado el potencial de PGD₂ aplicado exógenamente para inducir respuestas inflamatorias con el uso de ratones transgénicos que sobreexpresan PGD₂ sintasa humana que presentan una inflamación eosinofílica del pulmón exagerada y producción de citoquinas Th2 como respuesta a antígeno (Fujitani et al., (2002) J. Immunol. 168: 443-449).

El primer receptor específico para PGD₂ que se descubrió fue el receptor DP que está asociado a la elevación de los niveles intracelulares de cAMP. Sin embargo, se cree que PGD₂ media gran parte de su actividad proinflamatoria a través de la interacción con un receptor acoplado a proteína G denominado CRTH2 (molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células Th2, que se expresa en linfocitos Th2, eosinófilos y basófilos (Hirai et al., (2001) J. Exp. Med. 193: 255-261, y patentes europeas EP0851030 y EP-A-1211513 y Bauer et al., patente europea EP-A-1170594). Parece estar claro que el efecto de PGD₂ en la activación de linfocitos Th2 y eosinófilos está mediado por CRTH2, ya que los agonistas de CRTH2 selectivos 13,14 dihidro-15-ceto-PGD₂ (DK-PGD₂) y 15R-metil-PGD₂ pueden provocar esta respuesta y los efectos de PGD₂ son bloqueados por el anticuerpo anti-CRTH2 (Hirai et al., 2001; Monneret et al., (2003) J. Pharmacol. Exp. Ther. 304: 349-355). En cambio, el agonista de DP selectivo, BW245C, no promueve la migración de linfocitos Th2 o eosinófilos (Hirai et al., 2001; Gervais et al., (2001) J. Allergy Clin. Immunol. 108: 982-988). Sobre la base de estos hechos, la antagonización de PGD₂ en el receptor CRTH2 constituye un atractivo enfoque para tratar el componente inflamatorio de enfermedades alérgicas que dependen de Th2, como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

La patente europea EP-A-1170594 señala que el método al que se refiere puede utilizarse para identificar compuestos que sirven para el tratamiento de asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica, , daño por reperusión autoinmune y una serie de afecciones inflamatorias, todas ellas mediadas por la acción de PGD₂ y otros agonistas en el receptor.

Desde la publicación de la patente europea EP-A-1170594, ha habido un gran número de publicaciones relacionadas con compuestos que tienen actividad antagonista de CRTH2. Por ejemplo, en las solicitudes anteriores de los autores de la invención, WO-A-2005/044260, WO2006/095183, WO2008/012511 y WO2009/090414, se describen compuestos que son antagonistas de PGD₂ en el receptor CRTH2. Estos compuestos son derivados de ácido indol-1-acético sustituidos en la posición 3- con un grupo CH₂-arilo que puede estar sustituido con otro u otros sustituyentes más. Los compuestos descritos en estos documentos son potentes antagonistas *in vitro* de PGD₂ en el receptor CRTH2.

La presente invención se refiere, en particular, a ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético, que es uno de los compuestos descritos en la patente internacional WO-A-2005/044260, Se ha demostrado que este compuesto es un antagonista de CRTH2 particularmente útil y se ha demostrado que es eficaz tanto *in vitro* como *in vivo*. Los experimentos en los que se ha investigado dicho compuesto en el hombre contra rinitis alérgica se describen en las solicitudes anteriores de los autores de la invención, WO 2009/063202 y WO 2009/063215.

Asimismo, se ha analizado el compuesto y se ha descubierto que es eficaz tanto en modelos animales de asma como en un ensayo clínico con pacientes humanos con asma (Neil Barnes, Ian Pavord, Alexander Chuchalin, John Bell, Michael Hunter, Mark Payton, Lisa Pearce Collins, Roy Pettipher, Jan Steiner, Michael Perkins; "A randomised, doubleblind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 on moderate persistent asthma"; European Respiratory Journal, 34, suplemento 53, septiembre de 2009, 564-565s). En la patente internacional WO 2006/092579 se divulga el compuesto 1 en la forma microcristalina.

Sin embargo, ácido 5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético (Compuesto 1) es solo escasamente soluble en la mayoría de los disolventes farmacéuticamente aceptables. Los únicos disolventes en los que es fácilmente soluble el Compuesto 1 son disolventes alcalinos acuosos, como solución de hidróxido sódico, ya que en estas condiciones, el Compuesto 1 se convierte en su forma sal.

Dadas las dificultades para formular compuestos que no son fácilmente solubles en disolventes convencionales, los autores de la presente invención procedieron a desarrollar una forma del compuesto con una mayor solubilidad.

Una posible solución del problema de solubilidad fue desarrollar una forma amorfa del Compuesto 1. Sin embargo, a pesar de que las formas amorfas son a veces más solubles que las formas cristalinas, por lo general están asociadas con sus propios problemas (véase Janssens et al, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 61, 1571-1578 (2009) y Qian et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 99, 2941-2947 (2010)). Uno de estos problemas es que las formas amorfas suelen ser inestables y retornan a la forma cristalina tras breves períodos. Una forma amorfa inestable como esta, por tanto, no es adecuada para su uso farmacéutico, en el que es esencial contar con una forma física estable del compuesto.

Sorprendentemente, sin embargo, los autores de la invención han sido capaces de desarrollar una forma amorfa del Compuesto 1 que es estable y que no retorna a la forma cristalina tras un prolongado almacenamiento.

Así pues, en un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición estable que comprende una dispersión sólida de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético amorfo (Compuesto 1) en un polímero seleccionado entre polivinilpirrolidona (PVP) y un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA); en la que la relación de peso entre el polímero y Compuesto 1 es de 1,5:1 a 9:1.

La preparación de esta forma amorfa estable no fue en absoluto sencilla y antes de su obtención, se intentó una serie de métodos. El secado por pulverización del Compuesto 1, que previsiblemente llevaría a una forma amorfa, no lo hizo así, de manera que los autores de la invención investigaron combinaciones del Compuesto 1 con varios excipientes lipídicos y polímeros. Tampoco en este caso fue sencillo y los métodos convencionales, tales como la preparación de dispersiones en fundido caliente en excipientes lipídicos o en polímeros no tuvieron como resultado la producción de un producto amorfo.

Finalmente, se consiguió una forma amorfa estable del Compuesto 1 formando una mezcla del compuesto con un polímero seleccionado entre polivinilpirrolidona (PVP) y un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA). Se conoce la preparación de formas amorfas de un compuesto como una mezcla con un polímero, pero en este caso, resultó enormemente difícil encontrar un polímero que proporcionara una forma amorfa del Compuesto 1 con la necesaria estabilidad. De hecho, éstos fueron los únicos polímeros analizados con los que se pudo obtener una forma amorfa estable.

Se observó que esta composición, además de la sorprendente estabilidad del Compuesto 1 amorfo, tenía también propiedades de solubilidad muy superiores a las que cabría esperar. La composición del Compuesto 1 fue muy soluble en fluido gástrico simulado, lo cual fue realmente sorprendente ya que el compuesto es ácido y se ha observado que las formas cristalinas son insolubles en ácidos acuosos, aunque tengan una solubilidad relativamente alta a pH alcalinos.

En el contexto de la presente invención, la expresión "ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético amorfo" se refiere a ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético en el que menos de aproximadamente 10 % y, preferentemente, menos de aproximadamente 5 % del compuesto está presente en una forma cristalina. La presencia de material cristalino se puede detectar por difracción de rayos X de polvo (XRPD).

El término "estable" se refiere a un compuesto que, tras hasta 2 semanas de almacenamiento, más convenientemente hasta 4 semanas, aún más convenientemente hasta 12 semanas o al menos 12 semanas y especialmente hasta 6 meses, en particular al menos 6 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa, 40 °C y 75 % de humedad relativa o a 50 °C y humedad ambiental, cuando se protege de la humedad

es químicamente idéntico en al menos un 95 % con respecto a la muestra de partida y retiene una forma amorfa.

Convenientemente, un compuesto estable será químicamente idéntico en al menos un 96 % y, más convenientemente, al menos 97 % con respecto a la muestra de partida y retendrá una forma amorfa tras su almacenamiento durante hasta 12 semanas, más convenientemente al menos 12 semanas, protegido de la humedad a 25 °C y 60 % de humedad relativa, 40 °C y 75 % de humedad relativa o a 50 °C y humedad ambiental.

En particular, un compuesto estable puede ser químicamente idéntico en al menos un 95 %, al menos 96 %, al menos 97 % o incluso al menos 98 % con respecto a la muestra de partida y retiene una forma amorfa tras el almacenamiento durante hasta 6 meses, especialmente al menos 6 meses, a 25 °C y 60 % de humedad relativa o a 40 °C y 75 % de humedad relativa cuando se protege de la humedad.

En algunos casos, el compuesto estable puede ser químicamente idéntico en al menos 99 % con respecto al material de partida y retiene una forma amorfa después de su almacenamiento durante hasta 6 meses, especialmente al menos 6 meses, a 25 °C y 60 % de humedad relativa cuando se protege de la humedad.

- 5 La identidad química con el material de partida se puede determinar utilizando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). La relación de peso entre el polímero y el Compuesto 1 o sal del mismo es de aproximadamente 1,5:1 a 9:1.

Se pueden formar composiciones más adecuadas utilizando PVP.

- 10 Cuando se utiliza PVP-VA en la composición de la presente invención, una forma particularmente adecuada es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una relación de 6:4 en masa. Un polímero adecuado es el distribuido con el nombre comercial Kollidon VA 64.

- 15 Es adecuada cualquier polivinilpirrolidona (PVP) para su uso en la composición de la invención, por ejemplo, PVP K12, PVP K17, PVP K25 o PVP K30. Un material particularmente adecuado es PVP K30, aunque se pueden preparar también con éxito otras composiciones adecuadas utilizando otros materiales de PVP, como PVP K12.

- 20 Las composiciones de la invención son normalmente dispersiones sólidas del Compuesto 1 o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo en un polímero y se pueden formar a través de métodos convencionales, como mezclado seguido de evaporación del disolvente o, más habitualmente, secado por pulverización.

Se puede preparar una dispersión sólida de acuerdo con la invención a través de un proceso que comprende:

- 25 ia. disolver el polímero en un primer disolvente a una concentración de 50-110 g/l;
- iia. añadir el Compuesto 1 cristalino sólido a la solución para formar una suspensión, en la que la relación en peso entre el polímero y el Compuesto 1 es de 1,5:1 a 9:1;
- 30 iiia. añadir un segundo disolvente, en el que el segundo disolvente se selecciona para que sea adecuado para solubilizar el Compuesto 1 y en el que la relación en volumen entre el segundo disolvente y el primer disolvente es de 0,1:1 a 0,5:1;
- iva. agitar la mezcla a aproximadamente 5-60 °C hasta obtener una solución;
- 35 va. eliminar el disolvente hasta que el volumen del disolvente que queda es aproximadamente 20-50 % del volumen total del disolvente añadido originalmente; y o bien
- via. evaporar la solución a sequedad; o bien
- 40 viia. añadir un tercer disolvente, en el que el tercer disolvente se selecciona para que sea adecuado para solubilizar el Compuesto 1 y en el que la cantidad del tercer disolvente es tal que la concentración de sólidos total en la solución (es decir, la concentración de polímero + Compuesto 1) es de 5 a 15 %; y
- 45 viiia. secar por pulverización la solución obtenida en (viia) para obtener una dispersión sólida del Compuesto 1 en el polímero de acuerdo con la invención.

- 50 En (ia), el primer disolvente se selecciona entre disolventes orgánicos adecuados, como por ejemplo, metanol, diclorometano o una mezcla de los mismos. Un primer disolvente particularmente adecuado para su uso en (ia) es una mezcla 1:1 (en volumen) de metanol y diclorometano. Una concentración más adecuada para la solución es 60-100 g/l, normalmente 70-90 g/l.

- 55 En (iiia), DMSO es un segundo disolvente particularmente adecuado y la relación de volumen entre el segundo disolvente y el primer disolvente es normalmente de 0,2:1 a 0,4:1 y normalmente aproximadamente 0,3:1.

- En (iva), la agitación tiene lugar normalmente durante un período de aproximadamente 20-90 minutos, más normalmente aproximadamente 25-70 minutos y especialmente aproximadamente 30-60 minutos. La agitación se lleva a cabo generalmente a aproximadamente 5-30 °C, más habitualmente a temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 16-25 °C.

- 60 En (va), habitualmente, se elimina el disolvente por evaporación, lo que se puede conseguir por calentamiento directo, aumentándose normalmente la temperatura desde la temperatura ambiente a una temperatura de aproximadamente 100 a 120 °C. Alternativamente, se puede eliminar parcialmente el disolvente calentando la solución en un baño de agua a 100 °C. Puede continuarse el calentamiento de la solución hasta que se haya eliminado una cantidad adecuada de disolvente, lo que se consigue generalmente cuando el volumen del disolvente que queda es aproximadamente 20-50 % del volumen total del disolvente añadido (es decir, el volumen total de los
- 65

disolventes primero y segundo), convenientemente 25-45 % del volumen total del disolvente añadido y especialmente aproximadamente 30-40 % del volumen total del disolvente añadido. El tiempo que se tarda en conseguirlo puede variar dependiendo del volumen de partida del disolvente.

Después de (va), puede obtenerse una dispersión sólida eliminando simplemente el resto del disolvente evaporando la solución a sequedad. Sin embargo, preferentemente se obtiene la dispersión sólida por secado por pulverización tal como se indica en (viiia) y (viiiia). En (viiia), los terceros disolventes adecuados incluyen DMSO, acetona y mezclas de los mismos, especialmente DMSO o una mezcla de DMSO y acetona en una relación de 1:1 a 1:3 entre DMSO y acetona, más habitualmente aproximadamente 1:2 entre DMSO y acetona, p.ej. aproximadamente de 1,8:1 a 1:1. La concentración de sólidos total de la solución final es más habitualmente 7-12 % y normalmente 8-10 % p/v.

En un proceso alternativo, se puede preparar una dispersión sólida de acuerdo con la invención a través de un proceso que comprende:

ib. preparar una solución del Compuesto 1 y un polímero en un disolvente adecuado, en la que

la relación en peso entre el polímero y el Compuesto 1 o la sal del mismo es de 1,5:1 a 9:1; y
la relación Compuesto 1: disolvente es de aproximadamente 1:35 a 1:65 p/v; y

iib. secar por pulverización la solución obtenida en (i) para obtener una dispersión sólida del Compuesto 1 o la sal del mismo en polímero de acuerdo con la invención.

Normalmente, el disolvente utilizado en la etapa (ib) es una mezcla de DMSO y acetona, siendo la relación entre DMSO y acetona de aproximadamente 25:75 a 45:55, más habitualmente de aproximadamente 30:70 a 40:60 y normalmente aproximadamente 35:65.

Por lo tanto, la relación Compuesto 1: DMSO variara de aproximadamente 1:12,5 a 1:22,5 p/v, habitualmente de aproximadamente 1:15 a 1:20 y normalmente aproximadamente 1:17,5 p/v; y la relación Compuesto 1: acetona variara de aproximadamente 1:37,5 a 1:27,5 p/v, habitualmente de aproximadamente 1:35 a 1:30 y normalmente aproximadamente 1:32,5 p/v.

Cuando el disolvente es una mezcla de DMSO y acetona, la solución de la etapa (ib) puede prepararse añadiendo el polímero y el Compuesto 1 o una sal farmacéutica o veterinariamente aceptable del mismo a la cantidad apropiada de DMSO y añadir posteriormente acetona.

En general, se calentará la solución de DMSO, habitualmente a una temperatura de aproximadamente 90-110 °C, habitualmente aproximadamente 100 °C antes de añadir la acetona. Se puede añadir acetona a reflujo y dejarse enfriar la solución a aproximadamente 50-70 °C, más habitualmente 55-60 °C. Normalmente se mantiene esta temperatura durante la etapa de secado por pulverización (iib).

El secado por pulverización de las etapas (viiiia) y (iib) se lleva a cabo en condiciones normales utilizando nitrógeno como gas de atomización y aire como gas de secado. Normalmente, cuando se lleva a cabo a escala de laboratorio, tal como se ilustra en los ejemplos más adelante, el caudal de nitrógeno es aproximadamente 465-480 l/h, por ejemplo aproximadamente 473 l/h y el flujo de aire es 90-100 % (que corresponde a aproximadamente 35-40 m³/hora. Un tamaño adecuado de tobera es 1-2 mm y la velocidad de alimentación empleada puede ser de aproximadamente 3-15 ml/minuto. La temperatura de entrada puede oscilar entre aproximadamente 140 y 230 °C y la temperatura de salida entre aproximadamente 75 y 130 °C. Las personas especializadas en la técnica del secado por pulverización no tendrán ninguna dificultad en seleccionar las condiciones apropiadas para lotes más grandes.

En un aspecto más de la invención, se proporciona una composición tal como se ha definido, que comprende el Compuesto 1 amorfo para su uso en medicina, en particular, en el tratamiento o prevención de asma, exacerbaciones de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, conjuntivitis, pólipos nasales, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluyendo dermatitis de contacto), tos eosinofílica, bronquitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, alergias alimentarias, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, urticaria, síndrome hipereosinofílico, síndrome hiper IgE, enfermedades fibróticas, síndrome de Churg-Strauss y esclerosis múltiple.

El compuesto tiene utilidad también en el tratamiento de infecciones.

El término "asma" incluye todos los tipos de asma, por ejemplo, asma alérgica, asma no alérgica, asma eosinofílica, asma resistente a esteroides, asma dependiente de Th2, asma no dependiente de Th2 y asma inducida por aspirina. En una realización, el asma es asma alérgica y, en otra realización, el asma es asma eosinofílica.

"Exacerbaciones del asma" incluye exacerbaciones inducidas por infecciones víricas, especialmente infección con virus sincitial respiratorio (VSR) o rinovirus.

Rinitis alérgica incluye tanto rinitis alérgica perenne como rinitis alérgica estacional.

"Conjuntivitis" incluye en particular conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y queratoconjuntivitis atópica.

"Infección" incluye infección bacteriana, vírica o fúngica. La infección puede producirse en pacientes que son atópicos o que están en riesgo de ser atópicos y puede ser por ejemplo una infección por rinovirus, gripe o por VSR, especialmente en pacientes asmáticos. Alternativamente, la infección puede ser una infección bacteriana, como por ejemplo una infección por *Staphylococcus aureus*, en particular en pacientes que padecen dermatitis atópica.

La expresión "enfermedades fibróticas" incluye en particular enfermedades fibróticas causadas/exacerbadas por respuestas inmune Th2, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, escleroderma y escaras hipertróficas.

La composición de la invención se puede utilizar también en el tratamiento de otras enfermedades mediadas por PGD₂. Las enfermedades que pueden estar mediadas por PGD₂ incluyen enfermedades autoinmunes como lupus sistémico eritematosos, psoriasis, acné, rechazo a aloinjerto, artritis reumatoide, artritis psoriásica y osteoartritis.

La composición definida, que comprende el Compuesto 1 amorfo, debe formularse de manera apropiada dependiendo de la enfermedad o las afecciones que se requiera tratar.

El paciente será un mamífero, por ejemplo un ser humano.

Por lo tanto, en otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una composición que comprende el Compuesto 1 amorfo, tal como se ha definido, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales activos, según se considere apropiado o aconsejable para la enfermedad o afección que se vaya a tratar o prevenir.

El excipiente, o si está presente más de uno, cada uno de los excipientes, debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor.

Las formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para administración oral (incluyendo formulaciones orales viscosas), rectal, nasal, bronquial (inhaladas), tópica (incluyendo gotas oculares, bucal, viscosa oral y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) y se puede preparar a través de cualquiera de los métodos perfectamente conocidos en la especialidad de farmacia.

La ruta de administración dependerá de la afección que se vaya a tratar, si bien las composiciones preferentes se formulan para administración oral, nasal, bronquial o tópica.

La composición puede prepararse asociando la composición que comprende el Compuesto 1 amorfo con el excipiente. En general, se preparan las formulaciones asociando uniforme e íntimamente el agente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y, a continuación, si es necesario, moldeando el producto. La invención se extiende a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende poner en contacto o asociación la composición que se ha definido que comprende el Compuesto 1 amorfo con un vehículo o excipiente farmacéutica o veterinariamente aceptable.

Las formulaciones para administración oral en la presente invención pueden presentarse como unidades discretas, como cápsulas, sobrecitos o comprimidos, con un contenido cada uno de ellos de una cantidad predeterminada de Compuesto 1 amorfo; como un polvo o un granulado; como una solución o una suspensión del Compuesto 1 amorfo en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite-en-agua o una emulsión líquida agua-en-aceite; o como un bolo, etc.

Para composiciones para administración oral (p.ej., comprimidos, cápsulas, formulaciones que comprenden un mucoadherente, etc.), la expresión "vehículo aceptable" incluye vehículos como puedan ser los excipientes habituales, p.ej., agentes aglutinantes, como por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinil pirrolidona (povidona), metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa y almidón; cargas y vehículos, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico y ácido algínico; agentes de humectación/tensioactivos como poloxámeros, polisorbatos, docusato sódico y lauril sulfato sódico; disgregantes como almidón o glicolato de almidón sódico; y lubricantes como estearato de magnesio, estearato sódico y otros estearatos metálicos, estearato de glicerol, ácido esteárico, fluido de silicona, ceras de talco, aceites, y sílice coloidal. Pueden emplearse también agentes edulcorantes y agentes aromatizantes como piperment, aceite de gaulteria, esencia de cereza y similares.

Puede ser deseable añadir un agente colorante para hacer que la forma farmacéutica se pueda identificar fácilmente. Los comprimidos pueden revestirse también a través de los métodos conocidos en la técnica.

Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios.

Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada la composición que comprende el Compuesto 1 amorfo en una forma fluida libre, como pueda ser un polvo o un granulado, opcionalmente en combinación con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, es posible revestir los comprimidos o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo.

Algunas formulaciones pueden comprender un mucoadherente, por ejemplo, un monopolisacárido, como hialuronato sódico. Dichas composiciones se pueden formular por ejemplo como líquidos, jarabes líquidos, geles blandos, geles líquidos, geles fluidos o suspensiones acuosas y pueden contener, además del agente activo y el mucoadherente, uno o más excipientes adicionales, tal como se ha expuesto. Las formulaciones líquidas contendrán también habitualmente un vehículo líquido, que puede ser un disolvente o un agente de suspensión, por ejemplo agua o una solución salina, y pueden contener también una sustancia para aumentar la viscosidad, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano.

Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen grageas que comprenden el agente activo en una base con sabor, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el Compuesto 1 amorfo en una base inerte, como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el agente activo en un vehículo líquido adecuado.

Para aplicación tópica sobre la piel, es posible preparar la composición en una crema, pomada, gelatina, solución o suspensión, etc. Las formulaciones de crema o pomada que se pueden emplear para el fármaco son formulaciones convencionales, muy conocidas en la técnica, como por ejemplo, tal como se describe en los libros de texto de farmacéutica, como la Farmacopea Británica.

La composición definida puede utilizarse para el tratamiento del tracto respiratorio por administración nasal, bronquial o bucal, por ejemplo, con aerosoles o pulverizadores, con los que se puede dispensar el principio farmacológico activo en forma de un polvo o en forma de gotas de una solución o suspensión. Las composiciones farmacéuticas con propiedades de dispersión de polvo (p.ej., inhaladores de polvo seco) contienen habitualmente, además del principio activo, un vehículo adecuado como lactosa y, si se desea, accesorios, como por ejemplo tensioactivos y/o diluyentes y/o adyuvantes de fluido y/o lubricantes. Las composiciones farmacéuticas con propiedades de dispersión en polvo (p.ej. inhaladores con dosificador) contienen habitualmente, además del principio activo, un propelente líquido con un punto de ebullición por debajo de la temperatura ambiente y, si se desea, accesorios, como tensioactivos líquidos, sólidos, no iónicos o aniónicos y/o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas en las que el principio activo farmacológico está en solución (p.ej., ya sea una solución para nebulización o inhaladores dosificadores) contiene, además de esto, un propelente adecuado y, además, si es necesario, un disolvente y/o estabilizante adicional. En lugar del propelente, se puede utilizar también aire comprimido, siendo posible para ello producirlo según sea necesario con un dispositivo de compresión y expansión adecuado.

Las formulaciones parenterales serán generalmente estériles.

Normalmente, la dosis del Compuesto 1 oscilará entre aproximadamente 1 y 400 mg al día, más habitualmente entre 10 y 400 mg al día. La dosis se seleccionará para que se mantenga la concentración de fármaco en el plasma a un nivel eficaz para inhibir PGD₂ en el receptor CRTH2. Las personas especializadas en la técnica podrán determinar fácilmente la cantidad precisa del Compuesto 1 que sea terapéuticamente eficaz y la ruta a través de la cual se administre mejor dicho compuesto comparando el nivel en sangre del agente y la concentración requerida para que tenga un efecto terapéutico. La composición farmacéutica se formula convenientemente sobre todo como una administración de una vez al día, si bien es posible utilizar dosificaciones más frecuentes en algunos casos, como por ejemplo, dosificaciones de dos, tres o cuatro veces al día. Por otra parte, a veces es posible una posología menos frecuente que una vez al día, como por ejemplo una vez cada dos días. En algunas circunstancias, se puede recurrir a una pauta posológica en la que se administra la composición durante un primer período y después durante un segundo período se cesa la administración o, alternativamente, se administra la composición a una dosis más baja. Dicha pauta posológica se describe en la patente internacional WO 2009/063202.

La composición tal como se ha definido puede utilizarse en combinación con uno o más agentes activos útiles en el tratamiento de las enfermedades o afecciones que se han enumerado, si bien dichos agentes activos no son necesariamente inhibidores de PGD₂ en el receptor CRTH2.

Por lo tanto, la composición farmacéutica descrita puede contener además uno o más de dichos agentes activos.

Se proporciona asimismo el uso de la composición tal como se ha definido en la preparación de un agente para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por agonistas de receptor CRTH2, especialmente PGD₂, en el que el agente comprende un agente activo adicional útil para el tratamiento de las mismas enfermedades y afecciones.

Dichos agentes activos adicionales pueden ser otros antagonistas de receptor CRTH2 o pueden tener un modo de acción completamente diferente. Entre ellos se incluyen las terapias existentes para enfermedades alérgicas y otras enfermedades inflamatorias, incluyendo

tosilato de suplatast y compuestos similares;
agonistas de receptor adrenérgico β 2 como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantinas como teofilina, oxitriplina y aminofilina, estabilizadores de mastocitos como cromoglicato de sodio o antagonistas de receptor muscarínico como tiotropio, aclidinio y ipratropio;
antihistaminas, por ejemplo antagonistas de receptor de histamina H₁ como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina, olopatadina y clorfeniramina o antagonistas de receptor H₄;
agonistas de receptor adrenérgico α 1 y α 2 como propilhexedrina fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;
moduladores de la función del receptor de quimioquina como, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C) o CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX3CR1 para la familia C-X3-C;
Antagonistas de leucotrieno como montelukast, pranlukast y zafirlukast,
inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como inhibidores de 5-lipoxigenasa o inhibidores de proteína de activación de 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileuton, ABT-761, fenleuton, tepoxalin, Abbott-79175, N-(5-sustituidas)-tiofen-2-alkilsulfonamidas, 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas, metoxitetrahidropiranos como ZD2138, SB-210661, compuestos 2-cianoftaleno sustituidos con piridinilo, como L-739010, compuestos 2-cianoquinolina como L-746,530, compuestos indol y quinolina como MK-591, MK-886 y BAY x 1005;
Inhibidores de fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE4 como roflumilast; terapias de anticuerpos anti-IgE como omalizumab;
anti-infecciosos como ácido fusídico (en particular, para el tratamiento de dermatitis atópica);
anti-fúngicos como clotrimazol (en particular para el tratamiento de dermatitis atópica); inmunosupresores como tacrolimus y, en particular, pimecrolimus en el caso de enfermedad cutánea inflamatoria o, alternativamente, FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;
agentes de inmunoterapia, incluyendo inmunoterapia con alérgenos, como Grazax; corticosteroides como prednisona, prednisolona, flunisolida, ciclesonida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona furoato de mometasona y furoato de fluticasona;
fármacos que promueven la respuesta de citoquina Th1 como interferones, TNF o GM-CSF. Los antagonistas de CRTH2 pueden combinarse también con terapias que están en desarrollo para indicaciones inflamatorias incluyendo:

otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores como antagonistas DP;
fármacos que modulan la producción de citoquina, como inhibidores de la enzima de conversión TNF α (TACE), anticuerpos monoclonales anti-TNF, moléculas de inmunoglobulina receptora de TNF, inhibidores distintos a isoformas de TNF, inhibidores de COX-1/COX-2 no selectivos como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefanámico, indometacina, sulindac y apazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina; inhibidores de COX-2 como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, metotrexato en baja dosis, lefunomida, ciclesonida, hidroxycloquina, d-penicilamina, auranofina u oro oral o parenteral;
fármacos que modulan la actividad de citoquinas Th2 incluyendo IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y sus receptores, por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales (p.ej., mepolizumab) y receptores solubles;
agonistas PPAR- γ como rosiglitazona, piaglitazona; o con anticuerpos anti-RSV como Synagis (palivizumab) y agentes que se puedan utilizar para tratar infección por rinovirus en el futuro, p.ej., interferón-alfa, interferón-beta u otros interferones.

Las combinaciones de la composición, tal como se ha definido, con antagonistas de leucotrieno, como montelukast, pranlukast y zafirlukast, son particularmente adecuadas, especialmente, combinaciones con montelukast.

Otras combinaciones particularmente adecuadas de las composiciones, tal como se han definido, son las combinaciones con antagonistas de receptor de histamina H₁ como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina, olopatadina y clorfeniramina.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un producto que comprende la composición tal como se ha definido y uno o más de los agentes enumerados como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de PGD₂ en el receptor CRTH2.

En otro aspecto más de la invención, se proporciona un kit para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de PGD₂ en el receptor CRTH2 que comprende un primer envase que comprende la composición tal como se ha definido y un segundo envase que comprende uno o más de los agentes activos enumerados.

A continuación, se describirá la invención con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos y a las figuras en las que:

La FIGURA 1 muestra patrones de XRPD del Compuesto 1 tal como se recibe tras el tamizado a través de un tamiz de 60 mallas y mezclado con celulosa microcristalina (MCC) (1,5 y 20 % Compuesto 1).

La FIGURA 2 muestra patrones de XRPD del Compuesto 1 en los lotes 001 a 007 y 012.

La FIGURA 3 muestra patrones de XRPD del Compuesto 1 en los lotes 014 a 017 y 019.

La FIGURA 4 muestra patrones de XRPD del Compuesto 1 en dispersión sólida/secado por pulverización, lotes 020 a 023.

La FIGURA 5 muestra patrones de XRPD del Compuesto 1 en dispersión sólida/secado por pulverización, lotes 027 a 030.

La FIGURA 6 muestra patrones de XRPD del Compuesto 1 en dispersión sólida/secado por pulverización, lotes 031 a 033.

La FIGURA 7 muestra patrones de XRPD de muestras inicial y en estabilidad de productos intermedios secados por pulverización de HPMC con una carga de fármaco de 30 %.

La FIGURA 8 muestra patrones de XRPD de muestras inicial y en estabilidad de productos intermedios secados por pulverización de PVP con una carga de fármaco del 30 %.

La FIGURA 9 muestra los datos de XRPD para los lotes 031 y 033 de PVP SDI al cabo de 2, 4 y 12 semanas.

La FIGURA 10 muestra los datos de XRPD para el lote 031 de PVP SDI al cabo de 6 meses.

La FIGURA 11 es un gráfico de la solubilidad del Compuesto 1 cristalino, Lote 031 y Lote 033 en fluido gástrico simulado USP a pH 1,2; resultados expresados en el eje Y primario como porcentaje de material en solución con respecto a la referencia a 0,1209 mg/ml y en el eje Y secundario como cantidad absoluta de material disuelto en mg/ml. En la Figura 11:

- representa Lote 031
- ▲- representa Lote 033
- representa Compuesto 1 cristalino

La FIGURA 12 es un gráfico de la solubilidad del Compuesto 1 cristalino, Lote 031 y Lote 033 en fluido intestinal simulado USP a pH 6,8; resultados expresados en el eje Y primario como porcentaje de material en solución con respecto a la referencia a 0,1209 mg/ml, y en el eje Y secundario como cantidad de material disuelto en mg/ml. En la Figura 12:

- representa Lote 031
- ▲- representa Lote 033
- representa Compuesto 1 cristalino

La FIGURA 13 presenta difractogramas de XRPD para los Lotes C007, C008 y C010 a T=0 en la prueba de estabilidad.

La FIGURA 14 presenta difractogramas de XRPD para el Lote C008 a T=0 (trazo negro) al cabo de 1 mes a 25 °C/60 % HR (trazo rojo) y al cabo de 1 mes a 40 °C/75 % HR (trazo verde).

La FIGURA 15 presenta difractogramas de XRPD para el Lote C010 a T=0 (trazo negro) al cabo de 1 mes a 25 °C/60 % HR (trazo rojo) y al cabo de 1 mes a 40 °C/75 % HR (trazo verde).

La FIGURA 16 presenta difractogramas de XRPD para los Lotes C008 y C010 al cabo de 3 meses de almacenamiento con estabilidad.

FIGURE 17 presenta difractogramas de XRPD para el Lote C008 al cabo de 6 meses de almacenamiento con estabilidad.

En los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

	API	Principio activo farmacéutico
	DCM	diclorometano
5	DMSO	<i>N,N</i> -dimetilsulfóxido
	HPMC	hidroxipropilmetilcelulosa
	HP β CD	2-hidroxipropil- β -ciclodextrina
	HPMCAS	Hipromelosa-acetato-succinato
	MCC	celulosa microcristalina
10	MeOH	metanol
	NaOH	hidróxido sódico
	ND	No determinado
	N/De	No detectado
	NI/h	litro normal/ hora
15	NA	No analizado
	PVP	polivinilpirrolidona
	HR	Humedad relativa
	RRT	Tiempo de retención relativo
	TA	Temperatura ambiente
20	SDI	Productos intermedios del secado por pulverización (es decir, las composiciones secadas por pulverización que se pueden emplear para preparar formulaciones farmacéuticas).
	FGS	Fluido gástrico simulado (Farmacopea de Estados Unidos)
	FIS	Fluido intestinal simulado (Farmacopea de Estados Unidos)
25	Kollidon® VA 64 es un copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo copolímero suministrados por BASF.	

En los Ejemplos se utilizaron los siguientes métodos.

Difracción de rayos X

- 30 Se estudió la estructura cristalina del compuesto por difracción de rayos X de polvo (XRPD) utilizando un difractómetro de rayos X Siemens D-5000 con una radiación Co K α ($\lambda = 1,7890 \text{ \AA}$) a una velocidad de exploración de $0,02^\circ 2\theta \text{ s}^{-1}$ con un tiempo de etapa de 1 s a lo largo de un intervalo de $2-40^\circ 2\theta$. Se obtuvieron los difractogramas de la Figura 16 utilizando un Phillips X'PERT con una radiación Cu αK ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) a una velocidad de exploración de $0,02^\circ \text{ s}^{-1} 2\theta$ a lo largo de un intervalo de $5-46^\circ 2\theta$.

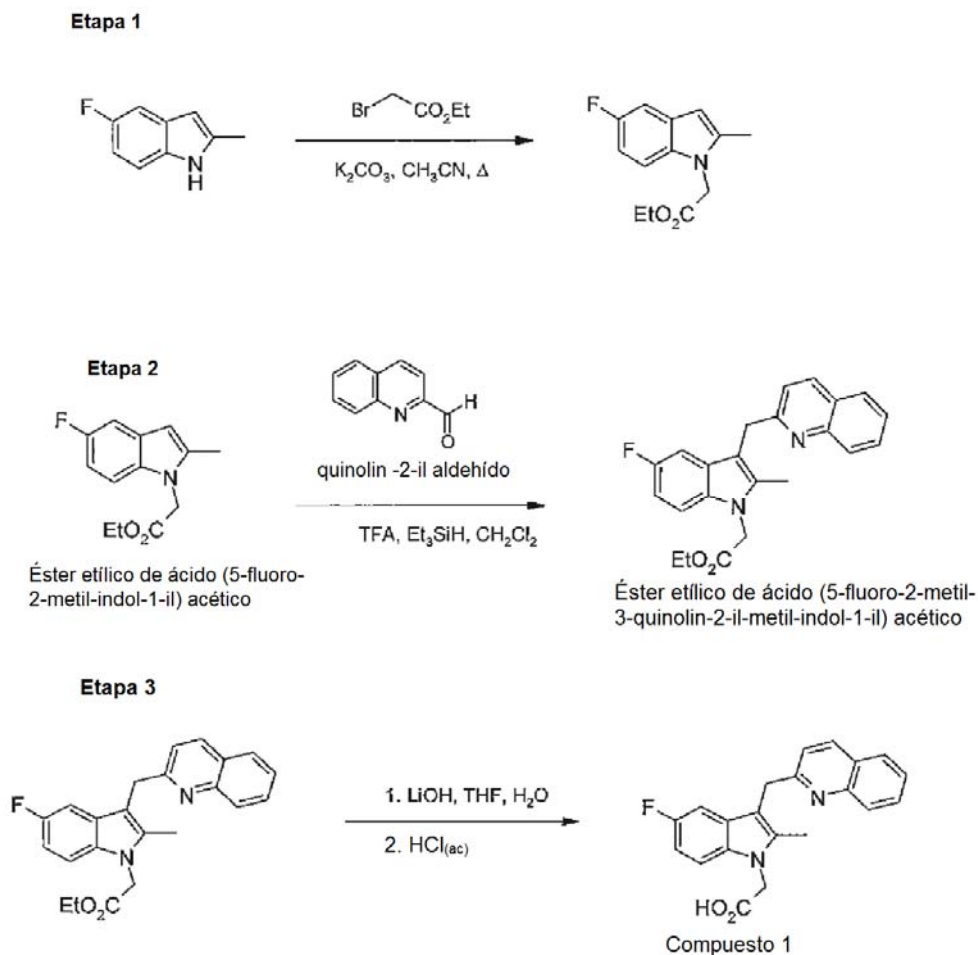
Métodos de HPLC

Parámetros	Método de análisis	Método de disolución*		
Columna	Symmetry Shield RP8,150 x 3,9 mm, 5 mm de Waters			
Temperatura de columna	40 °C			
Temperatura de bandeja	20 °C			
Volumen de inyección	5 ml			
Longitud de onda de detector	229 nm			
Fase móvil A (MPA)	TEAP† : Acetonitrilo (80:20 en vol)			
Fase móvil B (MPB)	TEAP† : Acetonitrilo (20:80 en vol)			
Elución	Gradiente	Isocrático 80 % MPA / 20 % MPB		
Gradiente	Tiempo (min.)	MPA (%)	MPB (%)	N/A
	0,0	100	0	
	10,0	100	0	
	45,0	33	67	
	50,0	12	88	
	51,0	0	100	
	55,0	0	100	
	56,0	100	0	
	60,0	100	0	
Caudal	1,0 ml/min			
Tiempo de proceso	60 minutos	7 minutos		
Tiempo de retención	~ 20 minutos	~ 4 minutos		
Diluyente de muestra	NH ₄ HCO ₃ (10 mM) en acetonitrilo : agua (70:30 en vol.)			
* Utilizado para los estudios de solubilización (Figuras 11 y 12)				
† 0.1 % (v/v) ácido ortofosfórico ajustado a un pH 6.5 con trietilamina				

Ejemplo 1 – Preparación de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético (Compuesto 1)

Se preparó el Compuesto 1 de acuerdo con un método similar al expuesto en la patente internacional WO-A-2006/092579. El método para la síntesis se resume en el Esquema 1 y la Etapa 2 se puede llevar a cabo de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud de patente británica No. 1121557.1, registrada el 15 de diciembre de 2011 (publicada como WO 2013/088108).

Esquema 1



10

	Etapa 2	Etapa 3
Reactivo y condiciones	• éster etílico de ácido (5-fluoro-2-metil-indol-1-il)-acético (736 mg; 1 equivalente) • Quinolin-2-il-aldehído (502 mg; 1 equivalente) • Trietilsilano (2,5 ml; 5 equivalentes) • ácido trifluoroacético (0,7 ml; 2,9 equivalentes) • Diclorometano (50 ml) • 0 °C después se permite calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y se agita durante toda la noche • 729 mg de producto (62 % rendimiento) de producto tras la cromatografía	éster etílico de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético (444 mg; 1 equivalente) Hidróxido de litio (199,5 mg; 4 equivalentes) Tetrahidrofurano: agua (100 ml); 1:1) 1 hora a temperatura ambiente 95 % de rendimiento de producto tras la concentración.

Ejemplo 2 – Detección de solubilidad

Antes de llevar a cabo los experimentos de secado por pulverización se realizó una detección de disolventes para determinar el posible disolvente que permitiera una concentración del Compuesto 1 suficiente en una solución de secado por pulverización. Se añadieron aproximadamente 50 mg del Compuesto 1 a 100 ml de cada uno de los disolventes evaluados hasta que se observó a simple vista la saturación de la solución. Se mantuvieron las soluciones en un recipiente cerrado durante 12 horas a temperatura ambiente con agitación continua. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

Tabla 1

Disolvente	Solubilidad de Compuesto 1 (g/l)
Agua purificada	< 0,5
Cloroformo	< 0,5
Diclorometano (DCM)	< 0,5
Tetracloruro de carbono	< 0,5
Tolueno	< 0,5
Tween 80 (1 % v/v)	< 0,5
Span 80 (1 % v/v)	< 0,5
Dodecil sulfato sódico (2 % p/v)	< 0,5
Hexadeciltrimetilamonio (0,05 % p/v)	< 0,5
Tris(hidroximetil) aminoetano (1 % p/v)	< 0,5
Sulfóxido de dimetilo (DMSO)	5,5 – 6,0
DMSO/DCM (75/25 v/v)	2,5 - 3,0
DMSO/DCM (50/50 v/v)	1,0 - 1,5
DMSO/H ₂ O (75/25 v/v)	2,0 - 2,5
DMSO/ H ₂ O (50/50 v/v)	< 0,5
DMSO/Etanol (75/25 v/v)	0,5 - 1,0
DMSO/Etanol (50/50 v/v)	0,5 - 1,0
Hidróxido sódico	0,5 N > 90 (a 45 °C)

Los resultados de la detección de solubilidad muestran que el Compuesto 1 es particularmente soluble en hidróxido sódico. Sin embargo, se cree que se produce esta alta solubilidad porque el Compuesto 1 se convierte en su sal sódica en hidróxido sódico. Se enfría la solución que contiene 90 g/l del Compuesto 1 a la temperatura ambiente con el resultado de la formación de un precipitado sólido. Se filtró este precipitado y se lavó 5 veces con agua fría (1-2 °C). Se secó el sólido durante 36 h a 45 °C al vacío (-15 mm Hg) y se molió la torta seca con un mortero/maza y se tamizó a través de un tamiz de 50 mallas. Se identificó el material como sal sódica del Compuesto 1.

Aparte de hidróxido sódico, el disolvente en el que el Compuesto 1 es sobre todo soluble es DMSO, que es también un disolvente adecuado para el Compuesto 1. Por lo tanto, de acuerdo con los resultados de la detección de disolvente (Tabla 1), se seleccionaron como disolvente para el secado por pulverización del Compuesto 1 DMSO e hidróxido sódico.

Ejemplo comparativo 3 – Secado por pulverización del Compuesto 1

Ejemplo comparativo 3A - Secado por pulverización del Compuesto 1 en DMSO (Lote 001):

Se disolvió 1 g del Compuesto 1 en 200 ml de DMSO. Se secó por pulverización la solución utilizando un mini secador por pulverización modelo B-290 (Buchi, Zurich, Suiza) con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 3,8±0,1 ml/min velocidad de pulverización; 220±42 °C temperatura de entrada; 120±32 °C temperatura de salida; 550±20 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h). En estas condiciones, se recogieron 311 mg del material secado por pulverización (rendimiento = 31 %).

Ejemplo comparativo 3B - Secado por pulverización del Compuesto 1 en hidróxido sódico (Lote 002):

Se disolvieron 1,74 g del Compuesto 1 en 100 ml de NaOH 0,05 N (17,4 g/l) (relación molar Compuesto 1: NaOH, 1:1) calentando la solución a 45 °C. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se secó por pulverización la solución utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 3,360,1 ml/min velocidad de pulverización; 140±2 °C temperatura de entrada; 71±1 °C temperatura de salida; 350±20 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h). En estas condiciones, se recogieron 1,066 g de material secado por pulverización (rendimiento = 61 %).

Ejemplo comparativo 3C - Secado por pulverización del Compuesto 1 en DMSO (Lote 017):

Se disolvieron 0,25 g del Compuesto 1 en 500 ml de DMSO. Se secó por pulverización la solución utilizando un mini secador por pulverización modelo B-290 (Buchi, Zurich, Suiza) utilizando aire comprimido como gas de secado y con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 4,0±0,1 ml/min velocidad de pulverización (velocidad de alimentación); 210±7 °C temperatura de entrada; 119±3 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h). En estas condiciones, se recogieron 86,5 mg del material secado por pulverización (rendimiento = 35 %).

Ejemplo comparativo 4 – Dispersiones de fundido en caliente en polímeros hidrófilos

Ejemplo comparativo 4A (Lote 003):

Se preparó una dispersión sólida del Compuesto 1 (0,4 g)/ Kollidon VA 64 (BASF, lote: 43962047G0) (1,6 g) por mezclado físico. Se fundió la mezcla utilizando una bandeja de aluminio abierta (30 ml). Se mantuvo la mezcla a una temperatura de 60-70 °C durante 30 minutos. Tras la solidificación a TA, se molió el material resultante utilizando un mortero/maza y se pasó a través de un tamiz de 40 mallas para formar gránulos.

Ejemplo comparativo 4B (Lote 006):

Se preparó una dispersión sólida del Compuesto 1 (0,2 g)/ Kollidon VA 64 (BASF, lote: 43962047G0) (1,8 g) por mezclado físico. Se fundió la mezcla utilizando una bandeja de aluminio abierta (30 ml). Se mantuvo la mezcla a una temperatura de 60-70 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se molió el material resultante utilizando un mortero/maza y se pasó a través de un tamiz de 40 mallas para formar gránulos.

Ejemplo comparativo 4C (Lote 007):

Se preparó una dispersión sólida del Compuesto 1 (0,4 g)/ Hipromelosa acetato succinato (HPMCAS) (Biddle Sawyer Corp, lote: 6093192) por mezclado físico. Se fundió la mezcla utilizando una bandeja de aluminio abierta (30 ml). Se mantuvo la mezcla a una temperatura de 50-60 °C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se trituró el material resultante utilizando un mortero/maza y se pasó a través de un tamiz de 40 mallas para formar gránulos.

Ejemplo comparativo 5 – Dispersiones sólidas del Compuesto 1 en Gelucire

Ejemplo comparativo 5A (Lote 004):

Se dispersó el Compuesto 1 (0,4 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (1,6 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5B (Lote 005): Se dispersó el Compuesto 1 (0,1 g) en la Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (1,4 g) que contenía polietilén glicol 400 (PEG 400) (A&C, lote: TL0801AAJC/78022/02M02CA) (0,5 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5C (Lote 008): Se dispersó el Compuesto 1 (0,2 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (1,7 g) que contenía lauril sulfato sódico (SLS) (BioShop, lote 7M6316) (0,1 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5D (Lote 009):

Se dispersó el Compuesto 1 (0,2 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (1,7 g) que contenía Poloxámero 407 (BASF, lote: WO40222) (0,1 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5E (Lote 010):

Se dispersó el Compuesto 1 (0,05 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (1,4 g) que contenía Polietilén glicol 400 (PEG 400) (A&C, lote: TL0801AAJC/78022/02M02CA) (0,55 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5F (Lote 011):

Se dispersó el Compuesto 1 (0,05 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (0,99 g) que contenía Polietilén glicol 200 (PEG 200) (A&C, lote: 20700603) (0,94 g) y 0,02 g de SLS (BioShop, lote 7M6316). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5G (Lote 0012):

Se dispersó el Compuesto 1 (0,2 g) en Gelucire 50/13 fundido (Gattefossé, lote: 104818) (3,8 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5H (Lote 013):

Se dispersó el Compuesto 1 (0,18 g) en Gelucire 50/13 fundido (Gattefossé, lote: 104818) (1,66 g) que contenía Poloxámero 407 (BASF, lote: WO40222) (0,16 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60 °C utilizando un baño de agua.

Ejemplo comparativo 5I (Lote 024):

Se dispersó el Compuesto 1 (2,0 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (8,0 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60-80 °C. Se encapsuló la formulación fundida en caliente en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "1" (Capsugel, lote: 70292091) para un equivalente de 100 mg de Compuesto 1/cápsula.

Ejemplo comparativo 5J (Lote 025):

Se dispersó el Compuesto 1 (2,0 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (7,88 g) que contenía SLS (BioShop, lote 7M6316) (0,12 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60-80 °C. Se encapsuló la formulación fundida en caliente en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "1" (Capsugel, lote: 70292091) para un equivalente de 100 mg de Compuesto 1/cápsula.

Ejemplo comparativo 5K (Lote 026):

Se dispersó el Compuesto 1 (2,0 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (7,88 g) que contenía Poloxámero 407 (BASF, lote: WO40222) (0,12 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60-80 °C. Se encapsuló la formulación fundida en caliente en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "1" (Capsugel, lote: 70292091) para un equivalente de 100 mg de Compuesto 1/cápsula.

Ejemplo comparativo 5L (Lote 027):

Se dispersó el Compuesto 1 (2,0 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (5,0 g) que contenía PEG 400 (A&C, lote: TL0801AAJC/78022/02M02CA) (3,0 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60-80 °C. Se encapsuló la formulación fundida en caliente en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "1" (Capsugel, lote: 70292091) para un equivalente de 100 mg del Compuesto 1/cápsula.

Ejemplo comparativo 5M (Lote 034):

Se dispersó el Compuesto 1 (6,07 g) en Gelucire 44/14 fundido (Gattefossé, lote: 115489) (14,70 g) que contenía PEG 400 (A&C, lote: TL0801AAJC/78022/02M02CA) (8,94 g) y SLS (BioShop, lote 9E11662) (0,30 g). Se mantuvo la mezcla con agitación durante 30 minutos a una temperatura de 60-80 °C. Se encapsuló la formulación fundida en caliente en cápsulas de gelatina dura opacas blancas de tamaño "1" (Capsugel, lote: 70292091) para un equivalente de 100 mg del Compuesto 1/cápsula.

Ejemplo 6 – Dispersiones sólidas del Compuesto 1

Durante la preparación de todos los lotes, primero se tamizó el Compuesto 1 con un tamiz de 60 mallas (250 µm).

Ejemplo comparativo 6A – Dispersión sólida en HPMC por mezclado físico (Lote 014)

Se preparó la dispersión sólida del Compuesto 1/HPMC por mezclado físico y evaporación del disolvente. Se disolvieron 0,9 g de HPMC E5 (grado de viscosidad bajo) (Dow, lote: TL08012407 (014-1 y 014-2) y UF16012412 (014-3)) en 10 ml de metanol (MeOH)/diclorometano (DCM) (50/50 v/v) con agitación a temperatura ambiente (TA). Se añadieron 0,1 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Tras la adición de API, se añadieron 3 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se agitó la suspensión durante 30 minutos (014-1 y 014-2) y 1 hora (014-3) a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con un agitador magnético. Se evaporó el disolvente del siguiente modo:

- lote 014-1: por calentamiento directo;
- lote 014-2: utilizando un baño de agua a 100 °C con chorro de aire durante un período de tiempo de 7 horas y con agitación;

- lote 014-3A: utilizando un baño de agua a 100 °C durante aproximadamente 1,5 horas con agitación y 64 horas en un sistema de vacío (un pequeño desecador que contenía sulfato de calcio anhidro) colocado en un horno a 50 °C;
- lote 014-3B: utilizando un baño de agua a 100 °C durante aproximadamente 1,5 horas con agitación y 64 horas en la campana de humos a TA;
- lote 014-3C: utilizando un baño de agua a 100 °C durante aproximadamente 1,5 horas con agitación y 64 horas en la campana de humos a TA. A continuación, se añadieron 5 ml de MeOH y secó la muestra con chorro de aire hasta que se evaporó totalmente el disolvente.

10 Ejemplo comparativo 6B-1: Dispersión sólida en HPMC por secado por pulverización (Lote 015-1):

Se preparó la solución como el lote 014. Se disolvieron 9,0 g de HPMC E5 (grado de viscosidad bajo) (Dow, lote: UF16012412) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación (38 minutos) a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 1,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 hora a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo a una temperatura de 70-90 °C hasta obtener una solución transparente (volumen 50 ml). Esta solución fue viscosa a temperaturas de 70-90 °C y formó un gel transparente a TA. Antes del proceso de secado por pulverización, manteniendo la solución a la misma temperatura, se añadieron 22 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de ~14 % p/v. La adición del disolvente fue necesaria para reducir la viscosidad y facilitar el proceso de secado por pulverización. Se secó por pulverización esta solución utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~7,5 ml/min velocidad de pulverización; 19462 °C temperatura de entrada; 10961 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h).

25 Ejemplo comparativo 6B-2: dispersión sólida en HPMC por secad por pulverización (Lote 015-2):

Se preparó la solución como el lote 015. Se disolvieron 9,0 g de HPMC E5 (grado de viscosidad bajo) (Dow, lote: UF16012412) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 1,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 hora a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C hasta obtener una solución transparente (volumen 60 ml). La solución fue viscosa a temperaturas de 70-90 °C y formó un gel transparente a TA. 1 hora después, se calentó el gel formado utilizando un baño de agua a 100 °C y se añadieron 115 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) para un total de contenido en sólidos en la solución de secado por pulverización de ~5,7 % p/v. La adición de disolvente formó una suspensión opaca. Se transfirió la suspensión a una botella de vidrio color ámbar y se mantuvo a 4-8 °C hasta la etapa de secado por pulverización. Se secó por pulverización la suspensión utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~3,9 ml/min velocidad de pulverización; 169±2 °C temperatura de entrada; 96±3 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h). Se mantuvo la agitación durante el secado por pulverización para evitar la precipitación.

40 Ejemplo comparativo 6B-3: Dispersión sólida en HPMC por secado por pulverización (Lote 015-3):

Se preparó la solución como el lote 015- Se disolvieron 9,0 g de HPMC E5 (grado de viscosidad bajo) (Dow, lote: UF16012412) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 1,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 hora a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C hasta obtener una solución transparente (volumen ~50 ml). La solución transparente fue viscosa a temperaturas de 70-90 °C. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 % p/v. Se mantuvo la solución con agitación/calentamiento y se secó por pulverización utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~4 ml/min velocidad de pulverización; 212±2 °C temperatura de entrada; 106±5 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h).

55 Ejemplo comparativo 6C – Dispersión sólida en HPβCD por mezclado físico (Lote 016):

Se preparó la dispersión sólida del Compuesto 1/HPβCD por mezclado físico y evaporación de disolvente. Se disolvieron 0,9 g de HPβCD (CavasoI® W7 HP Pharma, ISP lote: 73 Lote 024) en 10 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. Se añadieron 0,1 g de Compuesto 1 a la solución. Tras la adición de API, se añadieron 3 ml de DMSO y se agitó la suspensión durante 30 minutos a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se evaporó el disolvente como el lote 014-3C pero con la adición de 10 ml de MeOH, fueron necesarias 24 h de secado.

Ejemplo 6D – Dispersión sólida en PVPK30 por mezclado físico (Lote 018):

Se preparó la dispersión sólida del Compuesto 1/PVPK30 por mezclado físico y evaporación de disolvente. Se disolvieron 0,9 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 10 ml de metanol/diclorometano (50/50 v/v) con agitación a TA. Se añadieron 0,1 g del Compuesto 1 a la solución. Tras la adición de API, se añadieron 3 ml de DMSO y se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Tras la evaporación parcial de los disolventes utilizando un baño de agua a 100 °C, se disolvió completamente el Compuesto 1 (volumen final ~5 ml). Se evaporó el disolvente como el lote 014-3C.

Ejemplo 6E – Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 019):

Se preparó la dispersión sólida del Compuesto 1/PVPK30 por mezclado físico y evaporación de disolvente. Se disolvieron 9,0 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. Se añadió 1,0 g de Compuesto 1 a la solución. Tras la adición de API, se añadieron 30 ml de DMSO y se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la solución en botellas de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C. Se obtuvo una solución no viscosa transparente al cabo de 1 h 55 min (volumen final ~50 ml). Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se transfirió a una botella de vidrio de color ámbar que se mantuvo a 4-8 °C hasta la etapa de secado por pulverización. Antes de la etapa de secado por pulverización, se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se mantuvo la solución con agitación/calentamiento y se secó por pulverización utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~4 ml/min velocidad de pulverización; 214±1 °C temperatura de entrada; 114±5 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h).

Ejemplo comparativo 6F-1; Dispersión sólida en HPMC por secado por pulverización (Lote 020-1):

Se disolvieron 6,0 g de HPMC E5 (Dow, lote: UF16012412) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 4,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo hasta obtener una solución transparente (volumen 50 ml). La solución transparente fue ligeramente viscosa. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se mantuvo la solución con agitación/calentamiento y se secó por pulverización utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~5 ml/min velocidad de pulverización; 200±2 °C temperatura de entrada; 110±3 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h).

Ejemplo comparativo 6F-2; Dispersión sólida en HPMC por secado por pulverización (Lote 020-2):

Se disolvieron 6,0 g de HPMC E5 (Dow, lote: UF16012412) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 4,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente protegido de la luz y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C. Cuando se alcanzó un volumen de 50 ml, se calentó la solución directamente con agitación continua hasta obtener una solución transparente (5-7 minutos). La solución transparente fue ligeramente viscosa. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se secó por pulverización directamente la solución utilizando el Buchi B-290 con los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 2,5 ml/min velocidad de pulverización; 200±2 °C temperatura de entrada; 106±3 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h).

Ejemplo 6G-1 - Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 021-1):

Se disolvieron 6,0 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 4,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo hasta obtener una solución transparente (volumen 50 ml). La solución transparente no fue viscosa. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~4 ml/min velocidad de pulverización; 200±2 °C temperatura de entrada; 94±1 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h).

Ejemplo 6G-2 - Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 021-2):

Se disolvieron 6,0 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 4,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente protegido de la luz y se

agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C. Cuando se alcanzó un volumen de 50 ml, se calentó la solución directamente con agitación continua hasta obtener una solución transparente (5-7 minutos). La solución transparente no fue viscosa. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. No se observó precipitación al cabo de aproximadamente 24 h a TA. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~3 ml/min velocidad de pulverización; 200±2 °C temperatura de entrada; 105±5 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h).

10 Ejemplo comparativo 6H - Dispersión sólida en HPMC por secado por pulverización (Lote 022):

Se disolvieron 7,0 g de HPMC E5 (Dow, lote: UF16012412) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 3,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente protegido de la luz y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C. Cuando se alcanzó un volumen de 50 ml, se calentó la solución directamente con agitación continua hasta obtener una solución transparente (5-7 minutos). La solución transparente fue ligeramente viscosa. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Al cabo de aproximadamente 24 h a TA se observó una ligera precipitación. Cuando se colocó esta solución en un baño de agua durante unos minutos, desapareció el precipitado y no se volvió a observar precipitación. Se introdujo directamente la solución en un secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~3 ml/min velocidad de pulverización; 202±2 °C temperatura de entrada; 102±2 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h).

25 Ejemplo 61 - Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 023):

Se disolvieron 7,0 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 3,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 1 h a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente protegido de la luz y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente utilizando un baño de agua a 100 °C. Cuando se alcanzó un volumen de 50 ml, se calentó la solución directamente con agitación continua hasta obtener una solución transparente (5-7 minutos). La solución transparente no fue viscosa. Se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se introdujo la solución en un secador por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; ~3 ml/min velocidad de pulverización; 202±2 °C temperatura de entrada; 96±8 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h).

Ejemplo comparativo 6J - Dispersión sólida en HPMC por secado por pulverización (Lote 028):

Se disolvieron 17,5 g de HPMC E5 (Dow, lote: UF16012412) en 250 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 75 ml de DMSO y 7,5 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo de 25 °C (T₀) a 109 °C (T_{f(100 min)}) hasta obtener aproximadamente 120 ml de una solución transparente (al cabo de 100 minutos de calentamiento). Después, se detuvo el calentamiento y se añadieron 130 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 4,0 ml/min velocidad de pulverización; 210±1 °C temperatura de entrada; 112±7 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 90 % flujo de aire (~35 m³/h). Se identificó el producto del vaso de recogida (Figura 1) L028A y el producto recuperado del cilindro (cámara de secado por pulverización) como L028B.

Ejemplo 6K - Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 029):

Se disolvieron 17,5 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 250 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 75 ml de DMSO y 7,5 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo de 25 °C (T₀) a 110 °C (T_{f(66 min)}) hasta que se obtuvieron aproximadamente 120 ml de una solución transparente (al cabo de 66 minutos de calentamiento). Después, se detuvo el calentamiento y se añadieron 130 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 3,5 ml/min velocidad de pulverización; 220±1 °C temperatura de entrada; 128±2 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95-100 % flujo de aire (~38 m³/h). Se identificó el producto del vaso de recogida (Figura 1) L029A y el producto recuperado del cilindro (cámara de secado por pulverización) como L029B.

Ejemplo comparativo 6L - Dispersión sólida en HPMCAS por secado por pulverización (Lote 030):

Se disolvieron 7,0 g de hipromelosa-acetato-succinato Calidad LG (HPMCAS) (Shin-Etsu Chemical, lote: 8113240) en 100 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 30 ml de DMSO y 3,0 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo de 25 °C (T_0) a 119 °C ($T_{f(69 \text{ min})}$) hasta obtener aproximadamente 50 ml de una solución transparente (al cabo de 69 minutos de calentamiento). Después, se detuvo el calentamiento y se añadieron 50 ml de DMSO para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 10 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 2,5 ml/min velocidad de pulverización; 219±2 °C temperatura de entrada; 120±3 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95-100 % flujo de aire (~38 m³/h). Se identificó el producto del vaso de recogida (Figura 1) L030A y el producto recuperado del cilindro (cámara de secado por pulverización) como L030B.

Ejemplo 6M - Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 031):

Se disolvieron 10,4 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 130 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 39 ml de DMSO y 2,6 g del Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo de 23 °C (T_0) a 113 °C ($T_{f(90 \text{ min})}$) hasta obtener aproximadamente 65 ml de una solución transparente (al cabo de 90 minutos de calentamiento). Después, se detuvo el calentamiento y se añadieron 30 ml de DMSO y 60 ml de acetona para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 8,4 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 4,1 ml/min velocidad de pulverización; 148±5 °C temperatura de entrada; 83±3 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h).

Ejemplo comparativo 6N - Dispersión sólida en HPMCE5 por secado por pulverización (Lote 032):

Se disolvieron 10,4 g de HPMC E5 (Dow, lote: UF16012412) en 130 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. A continuación, se añadieron 39 ml de DMSO y 2,6 g de Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a TA. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo de 25 °C a 130 °C hasta obtener aproximadamente 65 ml de una solución transparente (al cabo de 80 minutos de calentamiento). Después, se detuvo el calentamiento y se añadieron 30 ml de DMSO y 60 ml de acetona para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 8,4 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 4,2 ml/min velocidad de pulverización; 160±1 °C temperatura de entrada; 92±1 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización y 95 % flujo de aire (~37 m³/h).

Ejemplo 6O - Dispersión sólida en PVPK30 por secado por pulverización (Lote 033):

Se disolvieron 19,95 g de PVPK30 (ISP, lote: 05700181648) en 250 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) con agitación a TA. Se añadieron 5,06 g de Compuesto 1 a la solución polimérica. Se agitó la suspensión durante 60 minutos a TA. Se añadieron 75 ml de DMSO con agitación continua. Se preparó la mezcla en una botella de vidrio transparente y se agitó con una barra magnética. Se consiguió la evaporación parcial del disolvente por calentamiento directo de 23 °C a 103 °C hasta obtener aproximadamente 110 ml de una solución transparente (al cabo de 92 minutos de calentamiento). Después, se detuvo el calentamiento y se añadieron 25 ml de DMSO y 90 ml de acetona para un contenido de sólidos total en la solución de secado por pulverización de 11 %. Se introdujo directamente esta solución en el secador por pulverización y se secó por pulverización empleando los siguientes parámetros operativos: 1,5 mm tobera; 4,6 ml/min velocidad de pulverización; 159±4 °C temperatura de entrada; 97±2 °C temperatura de salida; 473 NI/h flujo de atomización, and 95 % flujo de aire (~37 m³/h).

Ejemplo 7 – Evaluación de estructura de cristal

Se evaluó la sensibilidad del método XRPD en un experimento de adición en el que se mezcló 1, 5 y 20 % del Compuesto 1 con celulosa microcristalina (MCC) (Avicel PH101, FMC, lote: P105815404) mostrándose los resultados en la Figura 1. Se compararon los difractogramas de XRPD de mezclas de Compuesto 1 al 1, 5, 20 %: MCC con los del Compuesto 1 puro y las mezclas de MCC y Compuesto 1. Se pudo observar la difracción de rayos X de los principales picos cristalinos del Compuesto 1, situados a aproximadamente 13,6 y 17,7° 2 θ en el patrón de difracción de rayos X de la mezcla que contenía 5 % del Compuesto 1 cristalino, lo que confirma que el límite de detección XRPD del Compuesto 1 cristalino es aproximadamente 5 % (Figura 1).

Los patrones de XRPD del Compuesto 1 antes y después de la etapa de tamizado fueron idénticos (Figura 1), lo que indica que el tamizado con una malla 60 no afectó a la estructura del cristal de este material.

En la Tabla 2 se resumen las formulaciones analizadas por XRPD. A excepción de la muestra 014-2, se analizaron todas las muestras inmediatamente después de la preparación.

Tabla 2

ID Lote (Ejemplo No.)	Ingrediente	% p/p
001, 017 (Ej. comp. 3A, 3C)	OC000459 as-is	100
002 (Ej. comp. 3B)	OC000459 sal de sodio	100
003 (Ej. comp. 4A)	OC000459:Kollidon VA 64	20:80
004 (Ej. comp. 5A)	OC000459:Gelucire 44/14	20:80
005 (Ej. comp. 5B)	OC000459:Gelucire 44/14:PEG 400	5:70:25
006 (Ej. comp. 4B)	OC000459:Kollidon VA 64	10:90
007 (Ej. comp. 4C)	OC000459:HPMCAS	20:80
012 (Ej. comp. 5G)	OC000459:Gelucire 50/13	5:95
014, 015 (Ej. comp. 6A, 6B)	OC000459:HPMC	10:90
016 (Ej. comp. 6C)	OC000459: HPβCD	10:90
019 (Ejemplo 6E)	OC000459:PVPK30	10:90
020 (Ej. comp. 6F)	OC000459:HPMC	40:60
021 (Ejemplo 6G)	OC000459:PVPK30	40:60
022, 028 (Ej. comp. 6H, 6J)	OC000459:HPMC	30:70
023, 029 (Ejemplos 6I, 6K)	OC000459:PVPK30	30:70
027 (Ej. comp. 5L)	OC000459:Gelucire 44/14:PEG 400	20:50:30
030 (Ejemplo 6L)	OC000459:HPMCAS	30:70
031, 033 (Ejemplos 6M, 6O)	OC000459:PVPK30	20:80
032 (Ejemplo 6N)	OC000459:HPMC	20:80

Las Figuras 1 y 5 muestran el difractograma XRPD claramente diferenciado para las muestras, tal como se recibieron y formuladas del Compuesto 1.

Tal como se muestra en la Figura 2, la estructura cristalina del Compuesto 1 permaneció estable tras el secado por pulverización (lote 001) y la dispersión en Gelucire 44/14 (lote 004) y Gelucire 50/13 (lote 012). Sin embargo, se observó un aumento aparente de contenido amorfo tras la dispersión en PVP-VA (lotes 003 y 006). Cabe destacar que se observó una conversión a la forma amorfa para el material secado por pulverización disuelto en hidróxido sódico (lote 002).

Los datos XRPD obtenidos para el lote 014 (Figura 3) indican también que una dispersión sólida de 10 % API / 90 % HPMC tras la disolución en DCM-MeOH-DMSO como sistema de disolvente tuvo como resultado la amorfización del fármaco. Se observó que la evaporación del disolvente DMSO constituyó un problema en la dispersión sólida en HPMC (lote 014) y en PVPK30 (lote 018). Únicamente la muestra 014-3C presentó un secado del material apropiado. La dispersión de 10 % API en HPβCD (lote 016) llevó únicamente a una amorfización parcial del Compuesto 1. En el lote 018, no se pudo eliminar completamente DMSO con las técnicas utilizadas y, en consecuencia, no se analizó por XRPD este lote.

Los resultados obtenidos para los lotes 015 y 019 (Figura 3) confirmaron la amorfización del Compuesto 1 tras la dispersión sólida/secado por pulverización de éste API (10 %) en HPMC y en PVPK30 utilizando DCM-MeOH-DMSO como sistema de disolvente. La solución de los lotes 015 y 019 quedó transparente con el volumen final de 5 ml, en el que se disolvieron completamente 1 g de API y 9 g de polímero (20 % p/v de sólidos). Estas soluciones fueron viscosas. Para preparar una solución que fuera adecuada para el secado por pulverización, fue necesario añadir más disolvente para reducir la viscosidad. En el lote 015-1, se añadieron 22 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v). Cuando se añadió el disolvente, se observaron minúsculas partículas suspendidas. Esto pudo deberse al HPMC. En el lote 015-2, la adición de 115 ml de MeOH/DCM (50/50 v/v) tuvo como resultado una suspensión estable (5,7 % p/v de sólidos). Se pulverizó la suspensión a TA con agitación. La solución del lote 015-3 tuvo como resultado un líquido viscoso ligeramente transparente cuando se añadieron 50 ml de DMSO. Se mantuvieron las soluciones del lote 015-1 (14 % p/v de sólidos) y 015-3 (10 % p/v de sólidos) con calentamiento durante el secado por pulverización. La solución del lote 019 tuvo como resultado una solución no viscosa transparente cuando se añadieron 50 ml de DMSO (10 % p/v de sólidos). Se pudo pulverizar la solución a TA y sin agitación.

En condiciones no optimizadas, el rendimiento del secado por pulverización de los lotes 015-2, 015-3 y 019 fue 49, 59 y 65 %, respectivamente. El rendimiento en porcentaje se refiere al porcentaje de las cantidades recuperadas en el vaso de recogida desde la cantidad de sólidos disueltos. La preparación de la solución se optimizará en posteriores estudios para definir mejor los parámetros operativos.

Para las muestras que contenían 40 % del Compuesto 1 dispersado con HPMC y PVPK30 (lotes 020 y 021 respectivamente), queda en torno al 5 % o menos del fármaco en la forma cristalina, permaneciendo el resto en estado amorfo (Figura 4). 30 % del Compuesto 1 co-precipitado con PVP por secado por pulverización lleva a una completa conversión a la forma amorfa (lote 023). Sin embargo, con el uso de HPMC como polímero permaneció cristalina una cantidad muy reducida del fármaco (probablemente menos de 5 %) (lote 022).

Se recuperó 50-54 % del material secado por pulverización de los lotes 020 a 023 en el colector. Para el lote 021-2 se obtuvo un rendimiento de 72 %. Para estos lotes, los polvos no fueron pegajosos y presentaron una fluidez aceptable. Los co-precipitados de PVP presentaron un tamaño de partícula más fino.

Coincidiendo con los estudios XRPD anteriores, el Compuesto 1 dispersado en Gelucire (lote 027) permaneció en la forma cristalina (Figura 5) incluso en presencia de PEG400.

Para las muestras preparadas por dispersión sólida/secadas por pulverización con HPMC (lote 028) y con PVPK30 (lote 029) a una carga de fármaco de 30 %, los resultados fueron similares a los observados para los lotes 022 y 023 (Figura 5). Sin embargo, la intensidad de los picos cristalinos característicos a $2\theta \sim 13,5$, $\sim 17,5$ y $\sim 27,5$ disminuyó ligeramente para el lote 028B en comparación con el lote 028A. Las principales diferencias entre 028A y 028B fueron el tiempo de exposición del aire de secado ($\sim 210^\circ\text{C}$) y el tamaño de partícula, ambos mayores en el lote 028B que en el 028A (producto del vaso de recogida). El aumento de la tensión y la diferencia del tamaño de cristal pueden producir el desorden de la correspondiente estructura de cristal. Las diferentes disposiciones del cristal pueden llevar a un número infinito de posibles estructuras amorfas locales.

El rendimiento para el lote 028 fue 68 % (se recuperó 46 % de la cantidad en el vaso de recogida), para el lote 029 fue 75 % (61 % en el vaso de recogida) y para el lote 030, 32 % (11 % en el vaso de recogida). En estas condiciones operativas, se mejoró el rendimiento para el lote 028 y 029 pero se recuperó solo 32 % del material secado por pulverización desde el 030. Esto fue debido a la naturaleza pegajosa de HPMCAS en las condiciones utilizadas (DMSO como disolvente y temperaturas de $219 \pm 2^\circ\text{C}$).

Para PVP (lotes 031 y 033) y HPMC (lote 032) SDI (API 20 %), se utilizó una mezcla de DMSO/acetona como disolvente para el proceso de secado por pulverización. Por tanto, se pudo reducir la temperatura de entrada de 220°C a $150-160^\circ\text{C}$. Se analizaron también estas muestras por medición XRPD. En la Figura 6 se pueden encontrar los difractogramas. Los resultados muestran que los lotes que contenían 20 % de API y que fueron preparados con una mezcla de DMSO/acetona se convirtieron en la forma amorfa. Para estos lotes (031, 032 y 033), el rendimiento de secado por pulverización fue 65, 47 y 49 %, respectivamente. Durante el proceso de secado por pulverización para los lotes 032 y 033, se acumuló una importante cantidad de material en la cámara de secado. Esto se puede atribuir a los problemas durante la atomización. De hecho, la relación entre el caudal de gas de atomización y la velocidad de alimentación influye en el rendimiento y el tamaño de partícula. Una relación menor lleva a la humectación de la cámara por las gotitas pulverizadas con el resultado de un rendimiento más bajo. Asimismo, cuando el caudal de atomización es bajo, la gota que sale de la tobera tiende a ser mayor, de manera que la partícula secada resultante será mayor. Por otra parte, la concentración de sólidos en la solución de secado por pulverización afecta al tamaño de partícula. La baja concentración de sólidos disminuye la cantidad de sólidos en cada gota que sale de la tobera. Por consiguiente, cuando se evapora el disolvente en la gotita, permanece una partícula más pequeña. Para el lote 031, el contenido en sólidos total en la solución de secado para pulverización fue en torno a 8 % y 11 % para el lote 033.

En suma, se observó que los lotes que tenían un carácter amorfo eran los lotes 002 (Ejemplo comparativo 3B), 014 (Ejemplo comparativo 6A), 015 (Ejemplo comparativo 6B), 019-023 (Ejemplo 6E, Ejemplo comparativo 6F, Ejemplo 6G, Ejemplo comparativo 6H, Ejemplo 6I) y 028-033 (Ejemplo comparativo 6J, Ejemplo 6K, Ejemplo comparativo 6L, Ejemplo 6M, Ejemplo comparativo 6N, Ejemplo 6O). Es también probable que el lote 018 (Ejemplo 6D) fuera un producto amorfo, pero hubo dificultades para eliminar el disolvente.

El producto del Ejemplo comparativo 3B fue la sal sódica del Compuesto 1 en lugar del ácido libre. Por tanto, el Compuesto 1 amorfo estuvo presente en las dispersiones sólidas del compuesto en:

HPMC

Lote	Relación Compuesto 1:Polímero
014	10:90
015	10:90
020	40:60
022	30:70
028	30:70
032	20:80

PVP

Lote	Relación Compuesto 1:Polímero
019	10:90
21	40:60
23	30:70
29	30:70
31	20:80
33	20:80 (aprox.)

HPMCAS (lote 30)

Lote	Relación Compuesto 1:Polímero
030	30:70

5 Ejemplo 8 – Resultados de la prueba analítica

Para determinar si el secado por pulverización conducía o no a la descomposición del Compuesto 1, se llevó a cabo la prueba analítica en las soluciones antes del secado por pulverización y el polvo secado por pulverización. En cada caso, se midió el contenido en Compuesto 1 en la muestra, al igual que el contenido de productos de degradación.

Se llevó a cabo el análisis por HPLC utilizando el método de análisis expuesto.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de la prueba analítica para las composiciones secadas por pulverización de los lotes 020 y 021 (Ejemplo comparativo 6F, Ejemplo 6G), en la Tabla 4, los de los lotes 022 y 023 (Ejemplo comparativo 6H, Ejemplo 6I) y en la Tabla 5 los de los Lotes 031 a 033 (Ejemplo comparativo 6L, Ejemplo 6M, Ejemplo comparativo 6N y Ejemplo 6O).

En las tablas, la “solución” es la solución antes del secado por pulverización y se midió el contenido de Compuesto 1 por HPLC, que se presenta en la tabla como porcentaje del contenido del Compuesto 1 calculado.

Se midió también el contenido del Compuesto 1 en el polvo secado por pulverización. Para hacerlo, se recogió el polvo en una mezcla 30:70 de tampón fosfato (pH 8,0) y acetonitrilo y se analizó la solución por HPLC para determinar la cantidad del Compuesto 1 presente.

En las tablas, las “sustancias relacionadas” son productos de degradación del Compuesto 1 y “máximo” se refiere al pico de HPLC máximo.

Tabla 3 – Resultados analíticos para los lotes 020 y 021

ID Parámetro	Lote 020 – HPMC)		Lote 021 (PVP)	
	Solución	Polvo	Solución	Polvo
Carga de fármaco (%)	40	40	40	40
Aspecto	Solución transparente con algunas partículas finas en el fondo	Polvo/copos amarillo claro	Solución transparente con algunas partículas finas en el fondo	Polvo/copos amarillo pálido
Ensayo (%)	102,8	90,8	97,2	92,5
Sustancias relacionadas (%)	Total: 1,25	Total: 1,41	Total: 0,64	Total: 0,68
	Máximo: 0,35 (RRT 0,81)	Máximo: 0,22 (RRT 0,81)	Máximo: 0,12 (RRT 2,12)	Máximo: 0,11 (RRT 2,12)
Contenido en agua (%)	NA	1,0	NA	2,1

Tabla 4 – Resultados analíticos para los lotes 022 y 023

ID Parámetro	Lote 022 – HPMC)		Lote 023 (PVP)	
	Solución	Polvo	Solución	Polvo
Carga de fármaco (%)	30	30	30	30
Aspecto	Solución transparente con algunas partículas finas en el fondo	Polvo/copos amarillo claro	Solución transparente con algunas partículas finas en el fondo	Polvo/copos amarillo pálido
Ensayo (%)	99,2	84,4	109,4	91,8
Sustancias relacionadas (%)	Total: 1,78	Total: 3,07	Total: 0,63	Total: 0,28
	Máximo: 0,41 (RRT 0,81)	Máximo: 0,68 (RRT 0,81)	Máximo: 0,17 (RRT 0,81)	Máximo: 0,10 (RRT 0,80)

Tabla 5 – Resultados analíticos para los lotes 031 1 033

ID Parámetro	Lote 031 – PVP)	Lote 032 (HPMC)	Lote 021 (PVP)
Carga de fármaco (%)	20	20	20
Aspecto	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro
Ensayo (%)	97,8	91,5	98,0
Sustancias relacionadas (%)	Total: 0,71	Total: 3,12	Total: 0,52
	Máximo: 0,15 (RRT 0,81)	Máximo: 1,07 (RRT 0,81)	Máximo: 0,15 (RRT 0,81)
Contenido en agua (%)	2,1	No analizado	2,1
Disolvente residual (µg/g)	MeOH 75 DCM: N/Dc DMSO 65320 Acetona:10	MeOH 3 DCM: N/Dc DMSO 46881 Acetona:9	No analizado

5 Se puede deducir las Tablas 3 a 5 que HPMC SDI a 40 (Tabla 3), 30 (Tabla 4) o 20 % API (Tabla 5) tiene generalmente un producto de ensayo menor y un mayor total de sustancias relacionadas en comparación con PVP SDI a una carga de fármaco comparable.

10 Ejemplo 9 – Estabilidad en condiciones de almacenamiento controlado

Se incubaron las muestras de los lotes 022 (Ejemplo comparativo 6H; HPMC SDI 30 % Compuesto 1) y 023 (Ejemplo 6I; PVP SDI 30 % Compuesto 1) en diferentes condiciones de estabilidad: a largo plazo (25 °C/60 % HR), aceleradas (40 °C/75 % HR) y a 50 °C/condiciones de estabilidad ambiental para la verificación del estado amorfo.

15 Se rellenaron botellas HDPE de 50 cc abiertas y cerradas con polvo en masa. Se llevó a cabo el estudio de estabilidad a corto plazo de acuerdo con el protocolo de estabilidad descrito en la Tabla 6. Se evaluaron las muestras por XRPD en cuanto al estado amorfo y por HPLC para los productos de ensayo/degradación en el momento cero y los siguientes puntos temporales.

20

Tabla 6 – Protocolo de estabilidad, Compuesto 1 secado por pulverización, Lotes 022 y 023

Lotes	Material de relleno	T(°C)	Humedad (%)				
		25	40	50	60	75	Amb (≤10 %)
Lote 022 (Ejemplo 6H; HPMC SDI 30 % Compuesto 1)	botella de HDPE tapón abierto 50 cc	√	√		√	√	
Lote 023 (Ejemplo 6I; PVP SDI 30 % Compuesto 1)		√	√		√	√	
Lote 022 (Ejemplo 6H; HPMC SDI 30 % Compuesto 1)	Botella HDPE tapón cerrado 50 cc	√	√	√	√	√	√
Lote 023 (Ejemplo 6I; PVP SDI 30 % Compuesto 1)		√	√	√	√	√	√

En las Figuras 7 y 8 se muestran respectivamente los patrones de XRPD de muestras iniciales y en estabilidad HPMC y PVP SDI con una carga de 30 % de fármaco. Las muestras de estabilidad de 2 semanas presentaron picos característicos de OC000459 cristalino en todas las condiciones analizadas para HPMC SDI, lo que indicó una recrystalización parcial de la forma amorfa durante el almacenamiento (Figura 7). Sin embargo, los patrones de XRPD de las muestras de estabilidad inicial y de 2 semanas con tapón cerrado de PVP SDI no presentaron signos de recrystalización en las muestras de estabilidad (Figura 8). Para ambas muestras, HPMC y PVP, expuestas a calor y/o humedad (condición de tapón abierto), se observó la conversión en la forma cristalina. Los datos de XRPD para muestras de estabilidad de 5 semanas de PVP SDI (lote 023) se muestran en la Figura 8. No hubo cambios en el patrón XRPD para la muestra almacenada a 25 °C/60 % HR (tapón cerrado) durante 5 semanas. Esto confirma la estabilidad de la forma amorfa en estas condiciones. Los datos XRPD para la muestra a 50 °C presentaron un difractograma similar comparado con la muestra de estabilidad de 2 semanas con un aumento menor en la intensidad del pico. Este aumento fue menor que el observado para la muestra de tapón cerrado a 40 °C/75 % HR lo que indica que el contenido en humedad contribuye a la recrystalización en la forma amorfa.

En las Tablas 7 y 8, se indican respectivamente las sustancias de ensayo/relacionadas de las muestras inicial y en estabilidad de HPMC y PVP SDI con una carga de fármaco de 30 % (lotes 022 y 023)

Tabla 7 - Compuesto 1 HPMC SDI, Lote 022, Resultados de las pruebas analíticas de las muestras en estabilidad

Muestra	Lote 022 (HPMC)					
Condiciones de estabilidad	25 °C/60 % H.R. Tapón cerrado	25 °C/60 % H.R. Tapón abierto	H.R. Tapón cerrado	40 °C/75 % H.R. Tapón abierto	50 °C/Amb H.R. Tapón cerrado	
Carga de fármaco (%)	30	30	30	30	30	
Aspecto	T=0	Polvo/copos amarillo claro				
	T=2 sem	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro
Ensayo (%)	T=0	84,4				
	T=2 sem	82,0	85,1	78,8	84,7	79,8
Sustancias relacionadas (%)	T=0	Total de impurezas: 3,07 Máximo: 0,68 (RRT 0,81)				
	T=2 sem	Total: 4,19 Máximo: 1,22 (RRT 1,78)	Total: 4,35 Máximo: 1,17 (RRT 1,78)	Total: 5,92 Máximo: 1,98 (RRT 1,78)	Total: 4,27 Máximo: 1,12 (RRT 1,78)	Total: 5,78 Máximo: 1,76 (RRT 1,78)

Tal como se ha observado anteriormente, HPMC SDI parece tener un valor menor de productos de ensayo y un valor mayor del total de sustancias relacionadas comparado con PVP SDI. Los productos de ensayo de muestras de HPMC de 2 semanas almacenadas a 25 °C/60 % R.H. y 40 °C/75 % H.R. (tapón abierto) fueron similares a la muestra inicial (T=0). Para las muestras con tapón cerrado los valores de los productos de ensayo fueron menores. Las sustancias relacionadas aumentaron para todas las muestras. Los productos de ensayos de las muestras de PVP SDI fueron bastante estables al cabo de 2 semanas de almacenamiento en un recipiente cerrado. Las sustancias relacionadas aumentaron para todas las muestras.

No se analizó el punto temporal de 4 semanas para HPMC SDI (lote 022). Los valores de los productos de ensayo de la prueba de estabilidad de 4 semanas de PVP SDI almacenado a 25 °C/60 % H.R. y 50 °C/≤10 % HR en una botella de HDPE fueron comparables a T=0 pero menores para la muestra almacenada a 40 °C/75 % H.R. Las sustancias relacionadas no aumentaron en ninguna condición cuando se compararon con los valores en el punto temporal de 2 semanas.

Tabla 8 - Compuesto 1 PVP SDI, Lote 023, Resultados de las pruebas analíticas de las muestras en estabilidad

Muestra	Lote 023 (PVP)					
Condiciones de estabilidad	25 °C/60 % H.R. tapón cerrado	25 °C/60 % H.R. tapón abierto	40 °C/75 % H.R. Tapón cerrado	40 C/75 % H.R. Tapón abierto	50 °C/Amb H.R. Tampón cerrado	
Carga de fármaco (%)	30	30	30	30	30	
Aspecto	T=0	Polvo/copos amarillo claro				
	T=2 sem	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro
	T=4 sem	Polvo/copos amarillo claro	No analizado	Polvo/copos amarillo claro	No analizado	Polvo/copos amarillo claro
Ensayo (%)	T=0	91,8				
	T=2 sem	90,7	83,4	89,3	83,0	91,5
	T=4 sem	90,5	No analizado	84,1	No analizado	94,3
Sustancias relacionadas (%)	T=0	Total de impurezas: 0,28 % Máximo: 0,10 % (RRT 0,81)				
	T=2 sem	Total: 1,07 Máximo: 0,31 (RRT 1,78)	Total: 1,00 Máximo: 0,29 (RRT 1,78)	Total: 1,30 Máximo: 0,44 (RRT 1,78)	Total: 0,96 Máximo: 0,25 (RRT 1,78)	Total: 1,51 Máximo: 0,52 (RRT 1,78)
	T=4 sem	Total: 0,81 Máximo: 0,21 (RRT 0,81)	No analizado	Total: 0,97 Máximo: 0,24 (RRT 0,81)	No analizado	Total: 0,90 Máximo: 0,28 (RRT 0,81)

Asimismo, se incubaron las muestras del lote 031 (Ejemplo 6M; PVP SDI 20 % Compuesto 1) en condiciones de estabilidad ICH a largo plazo (25 °C/60 % HR) y aceleradas (40 °C/75 % HR). Se incubaron las muestras de los lotes 033 (Ejemplo 6O; PVP SDI 20 % Compuesto 1) a 4 °C y 50 °C. Se rellenaron bolsas de PE dobles con el polvo en masa con un desecante en una bolsa de aluminio sellada introducida en la botella de HDPE. Se llevó a cabo el estudio de estabilidad a corto plazo de acuerdo con el protocolo de estabilidad descrito en la Tabla 9.

Tabla 9 – Protocolo de estabilidad, Compuesto 1 secado por pulverización, Lotes 031 y 033

Lotes	Material de relleno	T(°C)				Humedad (%)			
		4	25	40	50	Amb	60	75	Amb (≤10%)
Lote 031 (Ejemplo 6M; PVP SDI 20 % Compuesto 1)	Bolsas de PE dobles con desecante en una bolsa de aluminio sellada introducida en la botella de HDPE		√				√		
Lote 031 (Ejemplo 6M; PVP SDI 20 % Compuesto 1)				√				√	
Lote 033 (Ejemplo 6O; PVP SDI 20 % Compuesto 1)		√				√			
Lote 033 (Ejemplo 6O; PVP SDI 20 % Compuesto 1)					√				√

Tal como se muestra en la Figura 9, se verificó la estabilidad de la forma amorfa del Compuesto 1 (20 % con PVP) tras 2, 4, y 12 semanas a 25 °C/60 % HR, 40 °C/75 % HR y a 50 °C por XRPD y no se observaron cambios en su carácter amorfo. Asimismo, se verificó la estabilidad química. El ensayo tanto para el lote 031 como el lote 033 y las sustancias relacionadas para el lote 031 permanecieron similares a T=0 durante hasta 12 semanas. La cantidad de sustancias relacionadas aumentó ligeramente para el lote 033, pero disminuyeron para el lote 031. El contenido en agua en las muestras de estabilidad aumentó en aproximadamente 2-3 %.

Al cabo de 6 meses, solamente se analizó el lote 031. Cuando se almacenó durante 6 meses a 25 °C/60 % HR y 40 °C/75 % HR el lote 31 permaneció estable según se juzgó por el contenido amorfo, el contenido en producto de ensayo e impurezas, si bien se produjo un aumento muy reducido en el total de impurezas en las condiciones aceleradas (0,71 % a 0,97 % del área). Los valores del ensayo no cambiaron significativamente desde la muestra inicial y no se produjo ningún cambio en el contenido amorfo por rayos X (Figura 10). Los resultados muestran que el compuesto 1 amorfo estabilizado con PVP es capaz de soportar condiciones de almacenamiento aceleradas durante al menos 6 meses cuando se protege contra la penetración de humedad.

Tabla 10: Compuesto 1/ PVP Lotes 031 y 033 Resultados de la prueba de estabilidad

Muestra		L047-01B031		L047-01E033
Concentración de dosis		20 %		20 %
Condición de estabilidad		25 °C/60 % H.R.	40 °C/75 % H.R.	50 °C/Amb H.R.
Aspecto a simple vista <i>Organoléptico</i>	T=0	Polvo/copos amarillo claro		Polvo/copos amarillo claro
	T=0,5 meses	No analizado	Polvo/copos amarillo claro	Polvo/copos amarillo claro
	T=1 meses	No analizado	Grupos amarillos	Polvo/copos amarillo claro
	T=3 meses	Copos y grumos amarillo claro	Grumos amarillos	Polvo/copos amarillo claro
	T=6 meses	Copos y grumos amarillo claro	Grumos amarillos	No analizado
Ensayo (%)	T=0	97,8		98,0
	T=0,5 meses	No analizado	97,3	98,0
	T=1 meses	No analizado	97,6	98,3
	T=3 meses	96,9	97,3	98,4
	T=6 meses	97,3	97,0	No analizado
Contenido en agua (% p/p) Titulación de Karl Fisher	T=0	2,1		2,1
	T=0,5 meses	No analizado	3,6	3,9
	T=1 mes	No analizado	4,2	4,4
	T=3 meses	4,1	5,5	5,1
	T=6 meses	4,8	5,9	No analizado
Sustancias relacionadas (%)	T=0	Total: 0,71 % única impureza máxima: 0,15 % @ RRT 0,80		Total: 0,52 % única impureza máxima: 0,15 % @ RRT 0,80
	T=0,5 meses	No analizado	Total: 0,65 % única impureza máxima 0,14 % @ RRT 0,80	Total : 0,65 % única impureza máxima 0,17 % @ RRT 0,80
	T=1 mes	No analizado	Total: 0,72 % única impureza máxima 0,14 % @ RRT 0,80	Total: 0,71 % única impureza máxima 0,18 % @ RRT 0,80
	T=3 meses	Total: 0,47 % única impureza máxima 0,12 % @ RRT 0,80	Total: 0,57 % única impureza máxima 0,16 % @ RRT 0,80	Total: 0,63 % única impureza máxima 0,21 % @ RRT 0,80
	T=6 meses	Total : 0,79 % única impureza máxima 0,14 % @ RRT 0,80	Total : 0,97 % única impureza máxima 0,20 % @ RRT 0,80	No analizado

Ejemplo 10 – Solubilidad en soluciones acuosas

5 Se determinó la solubilidad de la formulación Compuesto 1/polímero cristalino y amorfo en diferentes medios acuosos (Tablas 8 A y 8B).

10 Tal como se muestra en la Tabla 11 A, se observaron concentraciones máximas para la sal de sodio el compuesto 1 no secado por pulverización. Tal como se ha mencionado, la alta solubilidad de la sal de sodio del Compuesto 1 fue resultado probablemente de la conversión del Compuesto 1 a su forma ionizada. En relación con el Compuesto 1 cristalino (muestra según se recibió), las formulaciones que contenían la forma amorfa (Tablas 11 A y 11B) fueron más solubles que en la forma cristalina en todas las condiciones estudiadas. Se observaron las concentraciones máximas en el tampón de sodio pH 8,0 con SDS al 2 %.

15

Tabla 11 A: Solubilidad del Compuesto 1 (mg/ml), Resultados de la prueba

ID /API % Media	Compuesto 1* 100 %	Sal sódica del compuesto 1 100 %	Lote 002 SD-sal sódica 100 %	Lote 015-1 SD- HPMC 10 %	Lote 020-1 SD- HPMC 40 %
Agua	0,0006	15,37	16,87	0,0142	0,0066
pH 1,0	0,0021	0,0036	0,0091	0,1712	No analizado
pH 4,5	0,0019	2,605	0,0050	0,0066	No analizado
pH 6,8 Na	0,0000	2,487	0,0006	0,0947	No analizado
pH 6,8 K	0,0003	8,554	0,0002	0,0658	No analizado
pH 8,0 Na	0,0003	1,744	1,782	0,1838	0,2140
pH 8,0 K	0,0008	5,571	2,740	0,2508	No analizado
Agua + SD 1 %	No analizado	>30	>17	0,0518	0,0529
Agua + Tween 20 1 %	No analizado	>26	>22	0,0120	No analizado
Agua + Tween 80 1 %	No analizado	>21	>14	0,0097	No analizado
pH 6,8 HTAB 1 %	No analizado	4,114	3,597	>0,4	No analizado
pH 6,8 + Tween 20 1 %	No analizado	0,1275	0,1623	0,1492	No analizado
pH 6,8 + Tween 80 1 %	No analizado	3,216	0,2260	0,0877	No analizado
pH 80 Na + SDS 2 %	No analizado	No analizado	No analizado	No analizado	0,6987

* Pureza corregida normal: 98,6 %

5

Tabla 11B: Solubilidad del Compuesto 1 (mg/ml), Resultados de la prueba

ID /API % Media	Lote 021-1 SD-PVPK30 40 %	Lote 020 SD-HPMC 40 %	Lote 21-2 SD- PVPK30 40 %	Lote 022 SD- HPMC 30 %	Lote 023 SD PVPK30 30 %
Agua	0,0036	0,0074	0,0008	0,0045	0,0009
pH 6,8 Na	0,0347	0,0421	0,0796	0,0404	0,0172
pH 8,0 Na	No analizado	0,0138	0,0104	0,0322	0,0230
pH 8,0 K	0,2227	0,1107	0,1625	0,1348	0,2298
pH 8,0 Na 2 % SDS	0,8359	0,5195	0,4850	0,5751	0,9587

10

Los datos de la Tabla 12 demuestran que aumenta de forma espectacular la solubilidad en agua para la sal sólida del compuesto 1 en relación con el Compuesto 1 tal como se recibe. En general, la forma amorfa del Compuesto 1 también presentó un aumento de la solubilidad en agua en comparación con la forma cristalina. Dado el número limitado de experimentos realizados, el lote de PVP SDI (10:90 de relación entre fármaco y polímero), lote 019, presentó un mayor aumento de la solubilidad en agua. A una carga de fármaco de 20 % o más, HPMC pareció mejorar la solubilidad mejor en comparación con PVP. Asimismo, pareció ser que la mayor proporción de polímero aumentó por lo general la solubilidad del Compuesto 1.

15

La formulación que contenía Gelucire 44/14 (50 %)/PEG400 (30 %) (lote 027) no mejoró la solubilidad del Compuesto 1 en agua (Tabla 12), lo que guarda una coherencia con el hecho de que API siguió siendo cristalino.

Tabla 12: Aumentos de solubilidad en agua para el Compuesto 1

ID	Nota/ Excipiente	API (%)	Solubilidad en agua (mg/ ml)	Aumento de la solubilidad en agua (%)
Compuesto 1	N/A	100	0,0006	NA
Sal sódica del Compuesto 1	Sal sódica	100	15,37	2561667
Lote 002 (Ejemplo comp. 3B)	Sal Na secada por pulverización	100	16,87	2811667
Lote 019 (Ejemplo 6E)	PVP	10	0,0268	4467
Lote 015-1 (Ejemplo comp. 6B)	HPMC	10	0,0142	2367
Lote 032 (Ejemplo comp. 6N)	HPMC	20	0,0184	3067
Lote 031 (Ejemplo 6M)	PVP	20	0,0100	1667
Lote 022 (Ejemplo comp. 6H)	HPMC	30	0,0045	750
Lote 023 (Ejemplo 6I)	PVP	30	0,0009	150
Lote 020-1 (Ejemplo comp. 6F-1)	HPMC	40	0,0066	1100
Lote 021-1 (Ejemplo 6G-1)	PVP	40	0,0036	600
Lote 020-2 (Ejemplo comp. 6F-2)	HPMC	40	0,0074	1233
Lote 021-2 (Ejemplo 6G-2)	PVP	40	0,0008	133
Lote 027 (Ejemplo comp. 5K)	Gelucire	20	0,0006	100

Ejemplo 11 – Solubilidad en fluidos gástricos e intestinales simulados

Se obtuvo el perfil de solubilización de varias composiciones en fluido gástrico simulado USP (FGS) y fluido intestinal simulado USP (FIS) con un pH 1,2 y 6,8, respectivamente. Si bien ninguno de los dos es una reproducción exacta de los medios fisiológicos, se optó por evaluar la solubilidad con los medios mantenidos a 37 °C, con agitación suave y extracción de muestras en varios puntos temporales de hasta 60 minutos. La concentración de la solución se basó en las hipótesis de que la prueba debería simular una prueba de disolución para un comprimido o cápsula con una concentración de dosis de 100 mg en 900 ml de los medios de disolución.

Se analizó la solubilidad para el Compuesto 1 cristalino con una pureza de 98,9 % y para las composiciones amorfas de los Ejemplos 6M y 6O (Lotes 031 y 033).

Se siguió el siguiente procedimiento:

- Se cargó un baño de agua en agitación y se dejó que se equilibrara la temperatura del agua a 37 °C durante 24 horas.
- Se preparó fluido gástrico simulado USP tal como se describe en UPS 31, Soluciones: Soluciones de ensayo.
- Se preparó fluido intestinal simulado USP tal como se describe en UPS 31, Soluciones: Soluciones de ensayo.
- Se pesó el equivalente de 12,5 mg del Compuesto 1 y se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 125 ml, con 100 ml de medio. Esto es equivalente a 1 x comprimido con una concentración de dosis de 100 mg en 900 ml de medio de disolución.
- Se montaron los matraces en una batidora sumergida.
- Se ajustó la batidora en un movimiento lineal equivalente a 1 movimiento direccional por segundo.
- Utilizando una sonda con un filtro de 45 µm, se tomaron muestras al cabo de 5, 10, 15, 30 y 60 min y se inyectó para HPLC

Se determinó la cantidad de material disuelto con respecto a la referencia y se registra como el porcentaje del material disuelto con respecto a la referencia, así como en mg/ml absolutos. Las concentraciones teóricas de la referencia y las muestras se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Concentraciones de la referencia teórica y la muestra

Descripción de muestra	Diluyente	Concentración teórica (mg/ml)
HPLC standard A	Fase móvil	0,12093
Compuesto 1 cristalino	FGS	0,12009
Lote 031 (Ejemplo 6M)	FGS	0,11762
Lote 033 (Ejemplo 6O)	FGS	0,12866
Compuesto 1 cristalino	FIS	0,12207
Lote 031 (Ejemplo 6M)	FIS	0,11684
Lote 033 (Ejemplo 6O)	FIS	0,12378

En las Figuras 10 y 11 se presentan los perfiles de solubilidad de las muestras que representan FGS y FIS respectivamente. Según lo esperado, API presenta una solubilidad muy pobre en estas condiciones de pH. Esto se ha demostrado anteriormente. Sin embargo, el material secado por pulverización amorfo presenta una solubilidad significativamente mejor, presentando ambos lotes una disolución en FGS próxima a 90 %. Es algo raro, sin embargo, que el Lote 031 (Ejemplo 6M) presentara solamente un 50 % de disolución en FIS. Esto es inesperado por varias razones: 1) tanto el lote 031 como 033 son muy similares en cuanto a su naturaleza, pues utilizan el mismo polímero y disolvente durante el proceso de fabricación y 2) cabría esperar que la solubilidad fuera mayor a un mayor nivel de pH.

A simple vista, las soluciones no eran transparentes y seguían conteniendo material en suspensión. En el caso de API puro, se dio por sentado que se trataba del propio API en suspensión. En el caso de SDI, el material en suspensión es en su mayor parte polímero. Esto hace enormemente difícil determinar a simple vista si se ha solubilizado todo el activo o no. Sin embargo, el filtrado inyectado para HPLC fue limpio, aunque posiblemente una pequeña cantidad de material de SDI traspasó el filtro de 45 micrómetros. No se realizó ninguna otra dilución de la muestra antes de la inyección.

Como resultado, es bastante posible que los resultados de la baja solubilidad del lote 031 en FIS pudieran ser un error de manipulación. Cabe destacar también que parece conseguirse con rapidez una completa solubilidad. Los perfiles presentan una pequeña caída de la solubilidad al cabo de 60 minutos, lo que posible indique cierta precipitación.

Ejemplo 12 – Otras composiciones amorfas

Para tratar de investigar el uso de otros polímeros y ajustar el protocolo de reacción para reducir al mínimo la cantidad de disolvente utilizada, se llevó a cabo otros experimentos y se prepararon los lotes C005 a C010 por secado por pulverización a partir de las soluciones producidas a través del método que se expone a continuación.

Se prepararon soluciones del Compuesto 1 utilizando matraces de tres bocas del tamaño apropiado equipado con una columna de reflujo, embudo de adición y termómetro. Se añadió DMSO al matraz y se mantuvo con agitación magnética continua. A continuación, se añadieron el polímero y el Compuesto 1 al matraz. Valiéndose de un baño de arena seca, se calentó lentamente la solución a aproximadamente 100 °C y se mantuvo a esta temperatura hasta obtener una solución amarillo claro transparente. Mientras se seguía calentando la solución, se añadió lentamente acetona al matraz. Se enfrió la solución a reflujo a entre 55-60 °C y se mantuvo a esta temperatura durante el proceso de secado por pulverización. Se secó por pulverización la solución utilizando un mini secador de secado por pulverización modelo B-290 (Buchi) equipado con una tobera de 1,5 mm y los parámetros operativos que se presentan más adelante. Después del secado por pulverización de la solución, se detuvo el calentador pero se mantuvo el flujo de aire hasta que se alcanzó una temperatura final de salida de 30-40 °C (aproximadamente 15 min). Se almacenaron inmediatamente los productos intermedios del Compuesto 1 secados por pulverización recogidos en una botella de vidrio de color ámbar cerrada herméticamente. Ha de advertirse que para los lotes C009 y C010, se modificó la unidad de filtración de la secadora por pulverización para evitar la disminución de la velocidad del flujo de aire (induciendo una menor temperatura de salida) asociada con la acumulación del polvo en el filtro. Se aisló también el conjunto del ciclón y el vaso de recogida del producto con lana de vidrio.

Lote C005

Preparado a partir de 10 g del Compuesto 1 y 40 g de PVP K30, secado por pulverización a partir de una mezcla de 325 ml de acetona y 175 ml de DMSO.

Compuesto 1: PVP K30 = 20:80

Parámetros operativos de secador por pulverización:	
Temperatura de entrada	220 ± 2 °C
Temperatura de salida	122 ± 2 °C
Flujo de atomización (NI/h)	473 (aprox.)
Flujo de aire (m ³ /h)	38 (aprox.)
Velocidad de alimentación (ml/min)	12,5

Lote C006

Preparado a partir de 5 g del Compuesto 1 y 20 g de PVP K30, secado por pulverización a partir de una mezcla de 162,5 ml de acetona y 87,5 ml de DMSO.

Compuesto 1: PVP K30 = 20:80,

Parámetros operativos de secador por pulverización:	
Temperatura de entrada	220 ± 2 °C

Temperatura de salida 1	22 ± 2 °C
Flujo de atomización	(NI/h) 414 (aprox.)
Flujo de aire (m ³ /h)	38 (aprox.)
Velocidad de alimentación (ml/min)	10

5

Lote C007

Preparado a partir de 5 g del Compuesto 1 y 20 g de Kollidon® VA64 secado por pulverización a partir de una mezcla de 162,5 ml acetona y 87,5 ml de DMSO.

10

Compuesto 1: PVP-VA = 20:80

Parámetros operativos de secador por pulverización:

15

Temperatura de entrada	220 ± 1 °C
Temperatura de salida	121 ± 1 °C
Flujo de atomización (NI/h)	414 (aprox.)
Flujo de aire (m ³ /h)	38 (aprox.)
Velocidad de alimentación (ml/min)	9,6

20

Lote C008

Preparado a partir de 10 g del Compuesto 1 y 15 g de PVP K30, secado por pulverización a partir de una mezcla de 325 ml de acetona y 175 ml e DMSO.

25

Compuesto 1: PVP K30 = 40:60,

Parámetros operativos de secador por pulverización:

30

Temperatura de entrada	220 ± 1 °C
Temperatura de salida	124 ± 3 °C
Flujo de atomización (NI/h)	414 (aprox.)
Flujo de aire (m ³ /h)	38 (aprox.)
Velocidad de alimentación (ml/min)	8,9

35

Lote C009

Preparado a partir de 22 g del Compuesto 1 y 33 g de PVP K30, secado por pulverización a partir de una mezcla de 715 ml de acetona y 385 ml de DMSO.

40

Compuesto 1: PVP K30 = 40:60,

Parámetros operativos de secador por pulverización:

45

Temperatura de entrada	221 ± 1 °C
Temperatura de salida	128 ± 2 °C
Flujo de atomización	(NI/h) 473 (aprox.)
Flujo de aire (m ³ /h)	38 (aprox.)
Velocidad de alimentación (ml/min)	9,7

Lote C010

50

Preparado a partir de 20 g del Compuesto 1 y 30 g de Kollidon® VA64 secado por pulverización a partir de una mezcla de 650 ml de acetona y 350 ml de DMSO.

Compuesto 1: PVP-VA = 40:60,

55

Parámetros operativos de secador por pulverización:

60

Temperatura de entrada	219 ± 2 °C
Temperatura de salida	130 ± 4 °C
Flujo de atomización	(NI/h) 414 (aprox.)
Flujo de aire (m ³ /h)	38 (aprox.)
Velocidad de alimentación (ml/min)	9,3

Los estudios de XRPD mostraron que, en todas estas composiciones, estaba presente el Compuesto 1 en una forma amorfa.

65

Ejemplo 13 – Estudio de solubilidad

Para evaluar la estabilidad de las composiciones del Ejemplo 12, se seleccionaron tres formulaciones secadas por pulverización:

- Lote C007 (OC000459/Kollidon VA64 20/80 p/p);
- Lote C008 (OC000459/PVP K30 40/60 p/p);
- Lote C010 (OC000459/ Kollidon VA64 40/60 p/p).

Se secaron al vacío todos los lotes a 50 °C, -20 mmHg durante 72 h antes de iniciar el estudio de estabilidad. Para el lote C007, se incubaron las muestras solamente a 5 °C y 40 °C/75 % HR por la reducida cantidad de material disponible. Para los lotes C008 y C010, se incubaron las muestras a 5 °C/ambiente, 25 °C/60 %, 40 °C/75 % y 50 °C/HR ambiente. Se almacenaron todas las muestras en bolsas dobles de polietileno (PE) con un sobrecito desecante entre las dos bolsas, sellado dentro de una bolsa de aluminio en botellas de HDPE de 250 cc. Se taponaron las botellas con tapones de polipropileno seguido de la inducción del sellado y se colocaron en cámaras en un entorno controlado.

La Figura 13 presenta XRPD de los tres lotes a T=0. A T=1 mes, se llevó a cabo XRPD solamente de los lotes C008 y C010 y sus resultados se exponen en las Figuras 14 y 15, respectivamente. Al cabo de 1 mes, no se observó ningún cambio significativo de los difractogramas en comparación con T = 1 tanto en las condiciones de estabilidad aceleradas como las a largo plazo.

Sin embargo, los datos de XRPD pusieron de manifiesto que tras 3 meses a 40 °C/75 % HR. El lote C010 presentó signos definitivos de recristalización cuando se comparó con el lote C008 (Figura 16). Parece ser que, en estas condiciones, Kollidon VA64 (lote C010) es menos adecuado como estabilizante cuando se compara con PVP K30 (lote C008) para el Compuesto 1 amorfo. Las muestras en otras condiciones de almacenamiento no re-cristalizaron aparentemente y permanecieron amorfas.

La Tabla 14 expone los datos analíticos de los resultados de estabilidad para todos los lotes a T=0 así como los datos para los lotes C008 y C010 a 1 y 3 meses y los datos para el lote C008 a 6 meses en diversas condiciones de almacenamiento. Los valores de ensayo se mantuvieron constantes tanto para el lote C08 como para el lote C010 en todas las condiciones a lo largo de todo el período de tiempo de 3 meses. A los 6 meses, los resultados del ensayo (sin corregir en cuanto al contenido en agua o el disolvente residual, Tabla 4) estuvieron en el intervalo de 90,0 % - 96,3 %. A T=1-mes, se observó un aumento de 2-2,5 % en el contenido de agua para los lotes C008 y C010 en comparación con los resultados en T=0. Se lanzó la hipótesis de que estas observaciones podían ser producto del análisis al no haberse analizado inmediatamente la muestra. Sin embargo, tras el análisis inmediato en el punto temporal de 3 meses, las muestras presentaron también un aumento cuando se compararon con T=0 (0,5-3,5 %). Este fenómeno se observó también en el estudio de estabilidad descrito en el Ejemplo 9 con los lotes 031 y 033, lo que reveló que, a pesar de las precauciones similares para evitar la penetración de humedad, SDI es un material muy higroscópico. La naturaleza higroscópica de SDI fue también notable en T=6 meses, momento en cual se observó un aumento de 7,7 % en el contenido en agua para el lote C008 a 40 °C/75 % HR en comparación con los resultados a T=0.

Tabla 14: Resultados de estabilidad de OC000459 SDI Lotes C007, C008 y C010

Muestra		Lote C007		Lote C008			Lote C010		
Carga de fármaco (% p/p)		20 %		40 %			40 %		
Condiciones de estabilidad		5 °C/ Amb HR	40 °C / 75 % HR	5 C/ Amb HR	25 °C / 60 % HR	40 °C / 75 % HR	5 °C/ Amb HR	25 °C / 60 % HR	40 °C / 75 % HR
Aspecto a simple vista	T=0 †	Polvo amarillo claro		Polvo amarillo claro			Polvo amarillo claro		
	T=1 mes	No analizado		Polvo amarillo claro			Polvo amarillo claro		
	T=3 mes	No analizado		Polvo amarillo claro			Polvo amarillo claro		
	T=6 mes	No analizado		Polvo amarillo claro			No analizado		
Ensayo (%contenido nominal)	T=0 †	101,3 %		100,6 %*			98,7 %*		
	T=1 mes	No analizado		ND	109,6 % **	100,5 % **	ND	98,5 %**	99,6 % **
	T=3 mes	No analizado		ND	102,3 % ***	101,0 % ***	ND	99,1 % ***	98,7 % ***

Muestra		Lote C007	Lote C008			Lote C010		
	T=6 mes	No analizado	96,3 % ****		95,9 % ****	90,0 % ****		No analizado
Contenido de agua % p/p) Karl Fisher	T=0 †	2,4 %	2,9 %			1,2 %		
	T=1 mes	No analizado	NA	5,4 %	4,9 %	NA	3,2 %	3,4 %
	T=3 mes	No analizado	NA	3,4 %	6,2 %	NA	2,1 %	4,7 %
	T=6 mes	No analizado	NA	4,8 %		10,6 %	NA	
Sustancias relacionadas (% área)	T=0 †	Total 0,17 % Impureza máxima 0,13 % @ RRT 0,82	Total 0,19 % Impureza máxima 0,12 % @ RRT 0,83			Total 0,39 % Impureza máxima 0,15 % @ RRT 0,83		
	T=1 mes	NA	Total 0,32 % Impureza máxima 0,13 % @ RRT 0,83	Total 0,14 % Impureza máxima 0,07 % @ RRT 0,83	Total 0,14 % Impureza máxima 0,07 % @ RRT 0,83	Total 0,53 % Impureza máxima 0,17 % @ RRT 0,83	Total 0,45 % Impureza máxima 0,16 % @ RRT 0,83	Total 0,47 % Impureza máxima 0,17 % @ RRT 0,83
	T=3 mes.	NA	Total 0,0,87 % Impureza máxima 0,13 % @ RRT 2,08	Total 0,34 % Impureza máxima 0,07 % @ RRT 1,74	Total 0,37 % Impureza máxima 0,09 % @ RRT 0,83	Total 0,90 % Impureza máxima 0,15 % @ RRT 0,83	Total 0,99 % Impureza máxima 0,17 % @ RRT 0,83	Total 1,04 % Impureza máxima 0,20 % @ RRT 0,83
	T=6 mes.	NA	Total 0,44 % Impureza máxima 0,12 % @ RRT 0,83		Total 0,52 % Impureza máxima 0,14 % @ RRT 0,83	Total 0,60 % Impureza máxima 0,19 % @ RRT 0,83		No analizado
Disolventes residuales (ppm)	T=0	Acetona: ND DMSO: 17723	Acetona: ND DMSO: 33088			Acetona: ND DMSO: 28600		
	T=1 mes	NA	NT			NT		
	T=3 mes.	NA	DMSO: 22278	DMSO: 28434	DMSO: 10207	DMSO: 26136	DMSO: 23739	DMSO: 7948
	T=6 mes.	NA	NT			NT		

†T=0 corresponde al Lote C007, C008 C010 secado al vacío a 50 °C, -20 mmHg durante 72 h;

* corregido utilizando los resultados T=0 para el disolvente residual y contenido en agua

** corregido utilizando los resultados T=0 para disolvente residual y resultados T=1 mes para el contenido en agua

*** corregido utilizando los resultados T=3 meses para disolvente residual y los resultados T=3 meses para contenido en agua conforme a la siguiente ecuación:

$$\frac{\% \text{ Producto de ensayo} \times 100}{100 - \% \text{ Humedad} - \% \text{ Disolvente residual}} = \% \text{ Comp.1 rel.Indicación etiqueta "en seco"}$$

5 **** El ensayo no se pudo corregir en cuanto al contenido en agua y el disolvente residual ya que éste último no fue determinado.

La impureza máxima única detectada en RRT 0,83 para todos los lotes no presentó ningún cambio digno de mención en las condiciones de estabilidad analizadas al cabo de 3 meses (lote C010) o 6 meses (lote C008). No

hubo un aumento aparente en el contenido total en impurezas al cabo de 3 meses cuando se comparó con T=0 para ambos lotes, C008 y C010 en todas las condiciones analizadas. Se observó también un aumento para el lote C008 a T=6 meses en todas las condiciones, si bien la magnitud del aumento a 5° C fue menor. Sin embargo, para el lote C008 no hubo ningún aumento significativo en las impurezas por separado ni a 25 °C/60 % HR ni a 40 °C/75 % HR.

5 Para el lote C010 a los 3 meses, hubo pruebas de un aumento en dos impurezas a RRT 1,74 y 2,01, cuando se compararon con los puntos temporales anteriores. El nivel para estas dos impurezas a los 3 meses fue esencialmente el mismo en las tres condiciones de almacenamiento. Por lo tanto, se extrae la conclusión de que la degradación de la muestra no tuvo lugar ya que el nivel de las dos impurezas no presentó pruebas de un aumento con la temperatura de almacenamiento. Por otra parte, este aumento en el contenido total en impurezas no pareció estar ligado a ningún descenso en el producto del ensayo. Para ambos lotes, el contenido total en impurezas permaneció por debajo del valor de la especificación parental de 2 %.

15 Los Ejemplos demuestran que la forma amorfa del Compuesto 1 podría obtenerse por secado por pulverización con HPMC PVP, PVP-VA; o HPMCAS.

20 Las formas amorfas obtenidas por secado por pulverización con PVP y HPMC tuvieron una solubilidad enormemente mejorada en disolventes acuosos en comparación con la forma cristalina. Se obtuvo una mayor solubilidad para las formulaciones con concentraciones más altas de polímero. La formulación que contenía 10 % de Compuesto 1 y 90 % de PVP (Ejemplo 6E) tuvo una mayor solubilidad en disolventes acuosos que la formulación equivalente, que contenía HPMC (Ejemplo 6B) pero para concentraciones más altas del Compuesto 1, las formulaciones que contenían HPMC tuvieron generalmente una mayor solubilidad en disolventes acuosos que las formulaciones que contenían PVP.

25 Así pues, tanto la forma con PVP como la forma con HPMC tuvieron una mayor solubilidad en los medios acuosos. Finalmente, la dispersión amorfa del Compuesto 1 en PVP demostró tener una solubilidad significativamente mayor en fluido gástrico simulado y en fluido intestinal de lo que cabría esperar.

30 Se ha demostrado que las formas amorfas son estables durante períodos de hasta 6 meses, dependiendo de las condiciones de almacenamiento y, de hecho, es posible que se demuestre que son estables durante períodos mayores a éstos.

35 La máxima estabilidad se consigue con composiciones que comprenden el Compuesto 1 y PVP, especialmente, PVP K30.

REIVINDICACIONES

1. Una composición estable que comprende una dispersión sólida de ácido (5-fluoro-2-metil-3-quinolin-2-ilmetil-indol-1-il)-acético amorfo (Compuesto 1) en un polímero seleccionado entre polivinilpirrolidona (PVP) y un copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA); en la que la relación de peso entre el polímero y el Compuesto 1 es de 1,5:1 a 9:1.
2. Una composición estable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero es PVP-VA y es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una relación de 6:4 en masa.
3. Una composición estable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polímero es PVP.
4. Una composición estable de acuerdo con la reivindicación 3 en la que el polímero es PVP K30.
5. Un proceso para preparar una composición estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, comprendiendo el proceso:
 - ia. disolver el polímero en un primer disolvente a una concentración de 50-110 g/l;
 - iia. añadir el Compuesto 1 cristalino sólido a la solución para formar una suspensión, en la que la relación en peso entre el polímero y el Compuesto 1 es de 1,5:1 a 9:1;
 - iiia. añadir un segundo disolvente, en el que el segundo disolvente se selecciona para que sea adecuado para solubilizar el Compuesto 1 y en el que la relación en volumen entre el segundo disolvente y el primer disolvente es de 0,1:1 a 0,5:1;
 - iva. agitar la mezcla a 5-60 °C hasta obtener una solución;
 - va. eliminar el disolvente hasta que el volumen del disolvente que queda es 20-50 % del volumen total del disolvente añadido originalmente; y o bien
 - via. evaporar la solución a sequedad; o bien
 - viiia. añadir un tercer disolvente, en el que el tercer disolvente se selecciona de modo que sea adecuado para solubilizar el Compuesto 1 y en el que la cantidad del tercer disolvente es tal que la concentración de sólidos total en la solución (es decir, la concentración de polímero + Compuesto 1) es de 5 a 15 %; y
 - viiiia. secar por pulverización la solución obtenida en (viiia) para obtener una dispersión de sólidos del Compuesto 1 en el polímero.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que
 - en (ia), el primer disolvente se selecciona entre metanol, diclorometano o una mezcla de los mismos, por ejemplo una mezcla 1:1 (en volumen) de metanol y diclorometano; y/o
 - en (iiia), el segundo disolvente es DMSO; y/o
 - cuando en (iiia), el segundo disolvente es DMSO, la relación en volumen entre el segundo disolvente y el primer disolvente es 0,3:1; y/o
 - en (va), se elimina el disolvente hasta que el volumen del disolvente que queda es 20-50 % del volumen total del disolvente añadido (es decir, el volumen total de los disolventes primero y segundo).
7. Un proceso para preparar una composición estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el proceso:
 - ib. preparar una solución del Compuesto 1 y un polímero en un disolvente adecuado, en la que
 - la relación en peso entre el polímero y el Compuesto 1 es al menos 1,5:1, normalmente, de 1,5:1 a 9:1; y
 - la relación Compuesto 1: disolvente es de 1:35 a 1:65 p/v; y
 - iiib. secar por pulverización la solución obtenida en (i) para obtener una dispersión sólida.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente utilizado en la etapa (ib) es una mezcla de DMSO y acetona, siendo la relación entre DMSO y acetona de 25:75 a 45:55 v/v, por ejemplo 35:65 v/v.
9. Una composición estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en medicina.
10. Una composición estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento o prevención de asma, exacerbaciones del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, conjuntivitis, pólipos nasales, dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto (incluyendo dermatitis de contacto), tos eosinofílica, bronquitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, alergias alimentarias, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, urticaria, síndrome hipereosinofílico, síndrome hiper IgE, infección, enfermedades fibróticas, síndrome de Churg-Strauss o esclerosis múltiple.

11. Una composición farmacéutica o veterinaria que comprende una composición estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica o veterinaria de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además uno o más agentes activos adicionales seleccionados entre:

tosilato de suplastat y compuestos similares;

agonistas de receptor adrenérgico β_2 como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, indacaterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol y pirbuterol o metilxantinas como teofilina, oxitriplina y aminofilina, estabilizadores de mastocitos como cromoglicato de sodio o antagonistas de receptor muscarínico como tiotropio, aclidinio e ipratropio;

antihistamínicos, por ejemplo antagonistas de receptor de histamina H_1 como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina, olopatadina y clorfeniramina o antagonistas de receptor H_4 ;

agonistas de receptor adrenérgico α_1 y α_2 como propilhexedrina fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina y clorhidrato de etilnorepinefrina;

moduladores de la función del receptor de quimioquina como, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C) o CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;

Antagonistas de leucotrieno como montelukast, pranlukast y zafirlukast, inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos como inhibidores de 5-lipoxigenasa o inhibidores de proteína de activación de 5-lipoxigenasa (FLAP) como zileuton, ABT-761, fenileuton, tepoxalin, Abbott-79175, N-(5-sustituidas)-tiofen-2-alquilsulfonamidas, 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas, metoxitetrahidropiranos como ZD2138, SB-210661, compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo, como L-739010, compuestos de 2-cianoquinolina como L-746,530, compuestos de indol y quinolina como MK-591, MK-886 y BAY x 1005;

inhibidores de fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE4 como roflumilast; terapias de anticuerpos anti-IgE como omalizumab;

anti-infecciosos como ácido fusídico (en particular, para el tratamiento de dermatitis atópica);

anti-fúngicos como clotrimazol (en particular para el tratamiento de dermatitis atópica);

inmunosupresores como tacrolimus y, en particular, pimecrolimus en el caso de enfermedad cutánea inflamatoria o, como alternativa, FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato;

agentes de inmunoterapia, incluyendo inmunoterapia de alérgenos, como Grazax;

corticosteroides como prednisona, prednisolona, flunisolida, ciclesonida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona furoato de mometasona y furoato de fluticasona;

fármacos que promueven la respuesta de citoquina Th1 como interferones, TNF o GM-CSF y

terapias que están en desarrollo para indicaciones inflamatorias incluyendo:

otros antagonistas de PGD₂ que actúan en otros receptores como antagonistas de DP;

fármacos que modulan la producción de citoquina, como inhibidores de la enzima de conversión de TNF α (TACE), anticuerpos monoclonales anti-TNF, moléculas de inmunoglobulina receptora de TNF, inhibidores de otras isoformas de TNF, inhibidores de COX-1/COX-2 no selectivos como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos como ácido mefanámico, indometacina, sulindac y apazona, pirazolonas como fenilbutazona, salicilatos como aspirina; inhibidores de COX-2 como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib, metotrexato en baja

dosis, lefunomida, ciclesonida, hidroxyclorequina, d-penicilamina, auranofina u oro oral o parenteral;

fármacos que modulan la actividad de citoquinas Th2 incluyendo IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y sus receptores, por ejemplo, bloqueando anticuerpos monoclonales (p.ej., mepolizumab) y receptores solubles;

agonistas de PPAR- γ como rosiglitazona, piaglitazona; o con anticuerpos anti-RSV como Synagis (palivizumab) y agentes que se puedan utilizar para tratar infección por rinovirus en el futuro, p.ej., interferón-alfa, interferón-beta u otros interferones,

especialmente un antagonista de leucotrieno, como montelukast, pranlukast y zafirlukast, o un antagonista de receptor de histamina H_1 como loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, fexofenadina, astemizol, azelastina, olopatadina y clorfeniramina.

13. Un producto que comprende una composición estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y uno o más de los agentes enumerados en la reivindicación 12 como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la acción de PGD₂ en el receptor CRTH2.

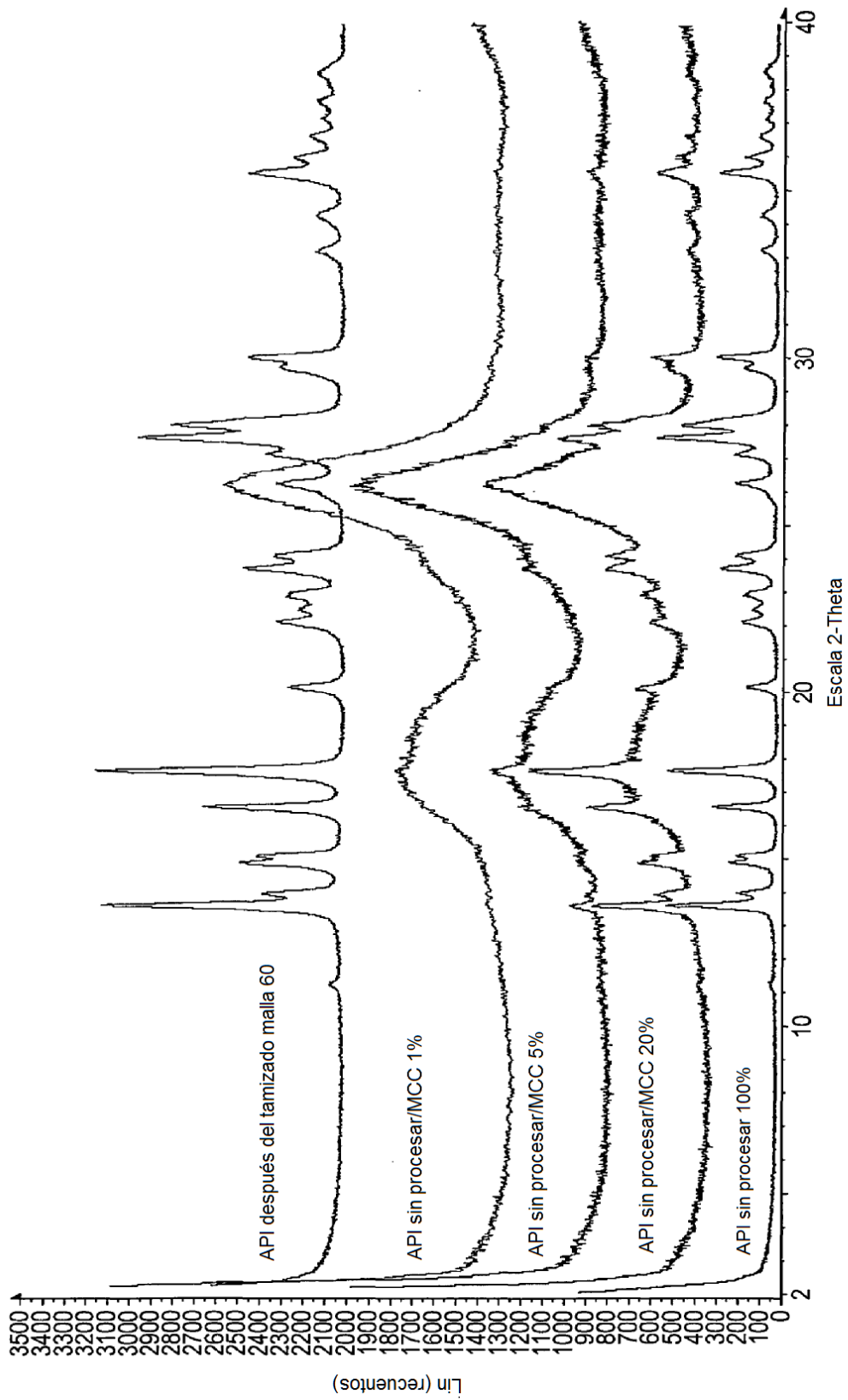


FIG. 1

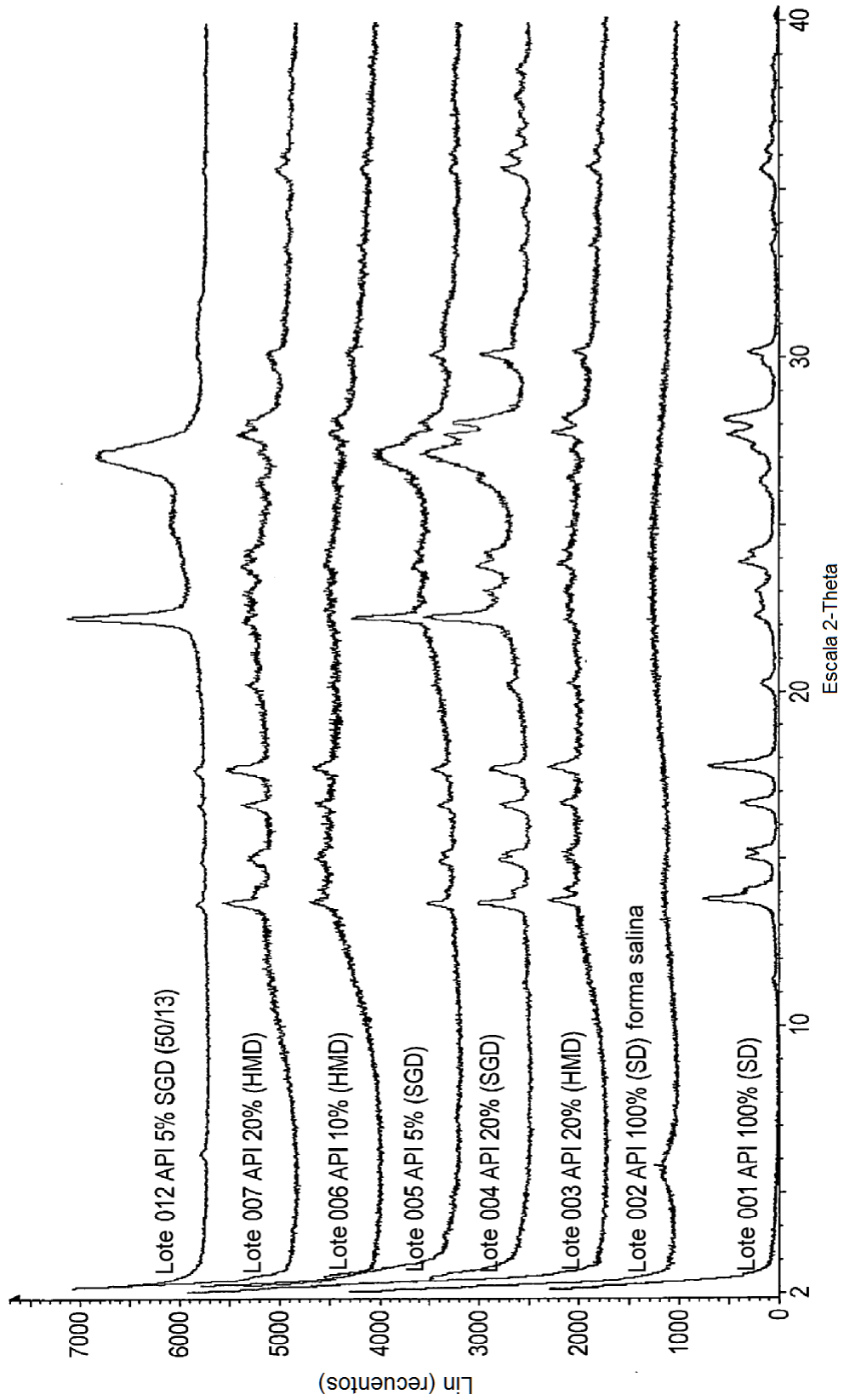


FIG. 2

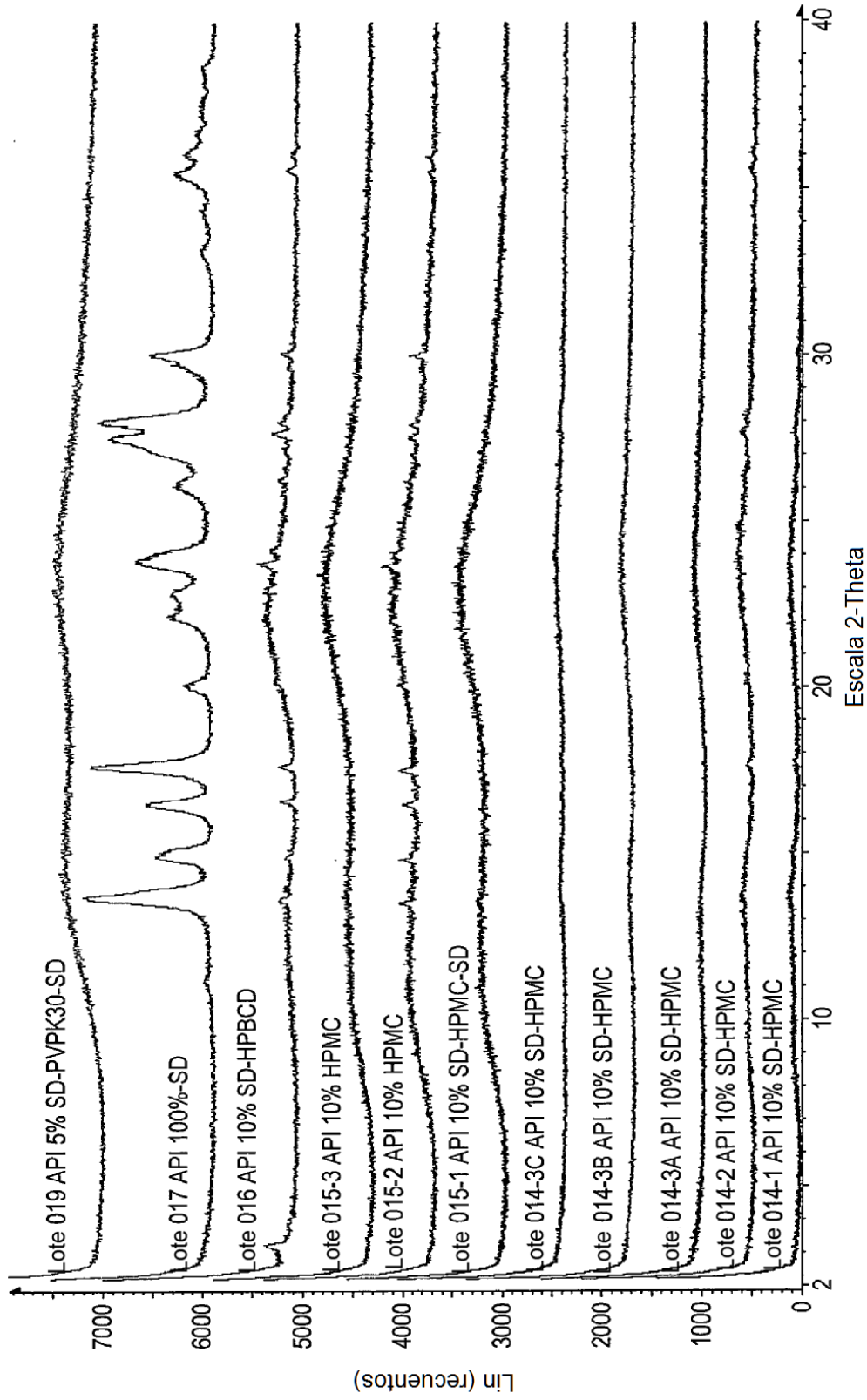


FIG. 3

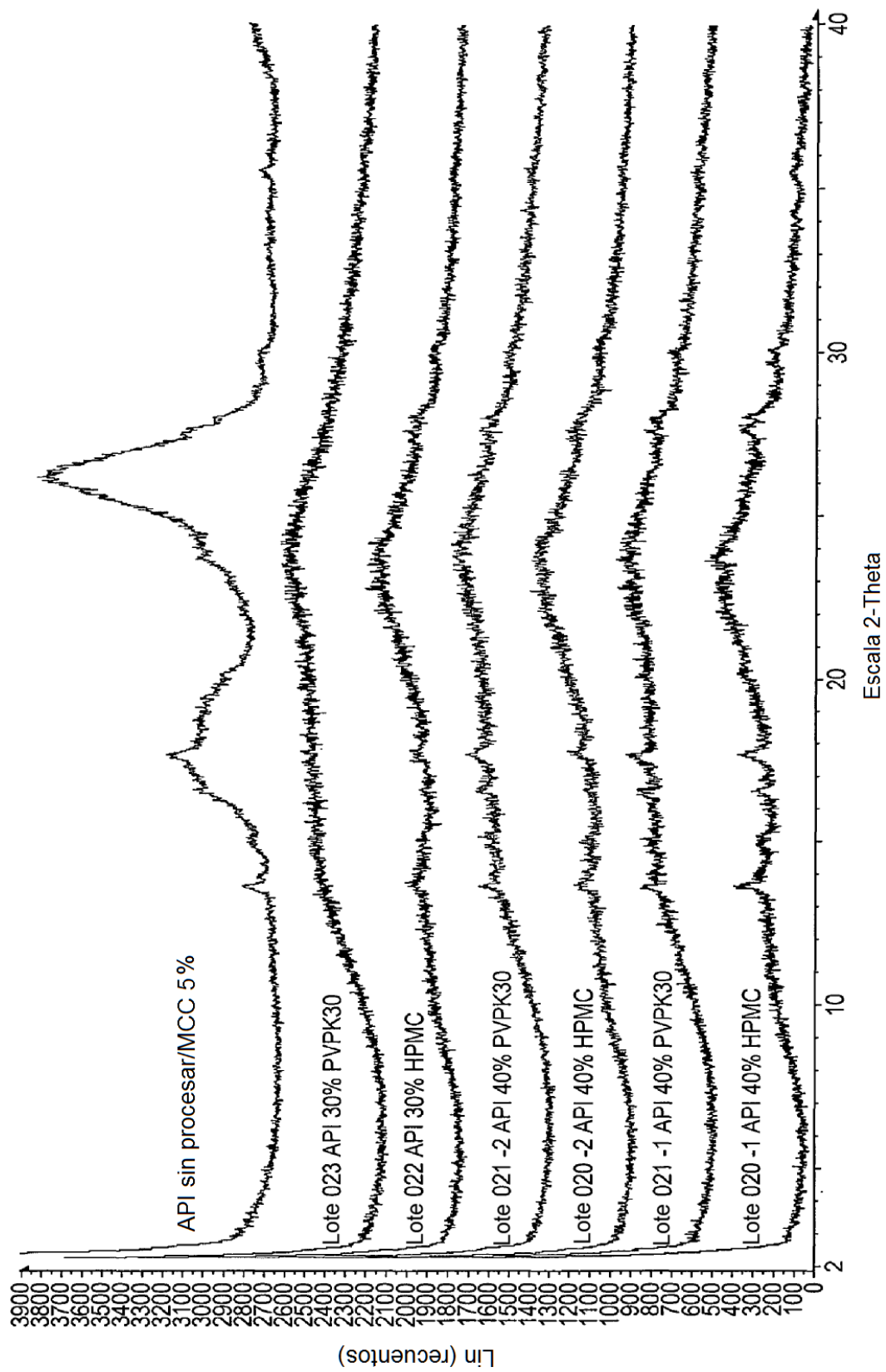


FIG. 4

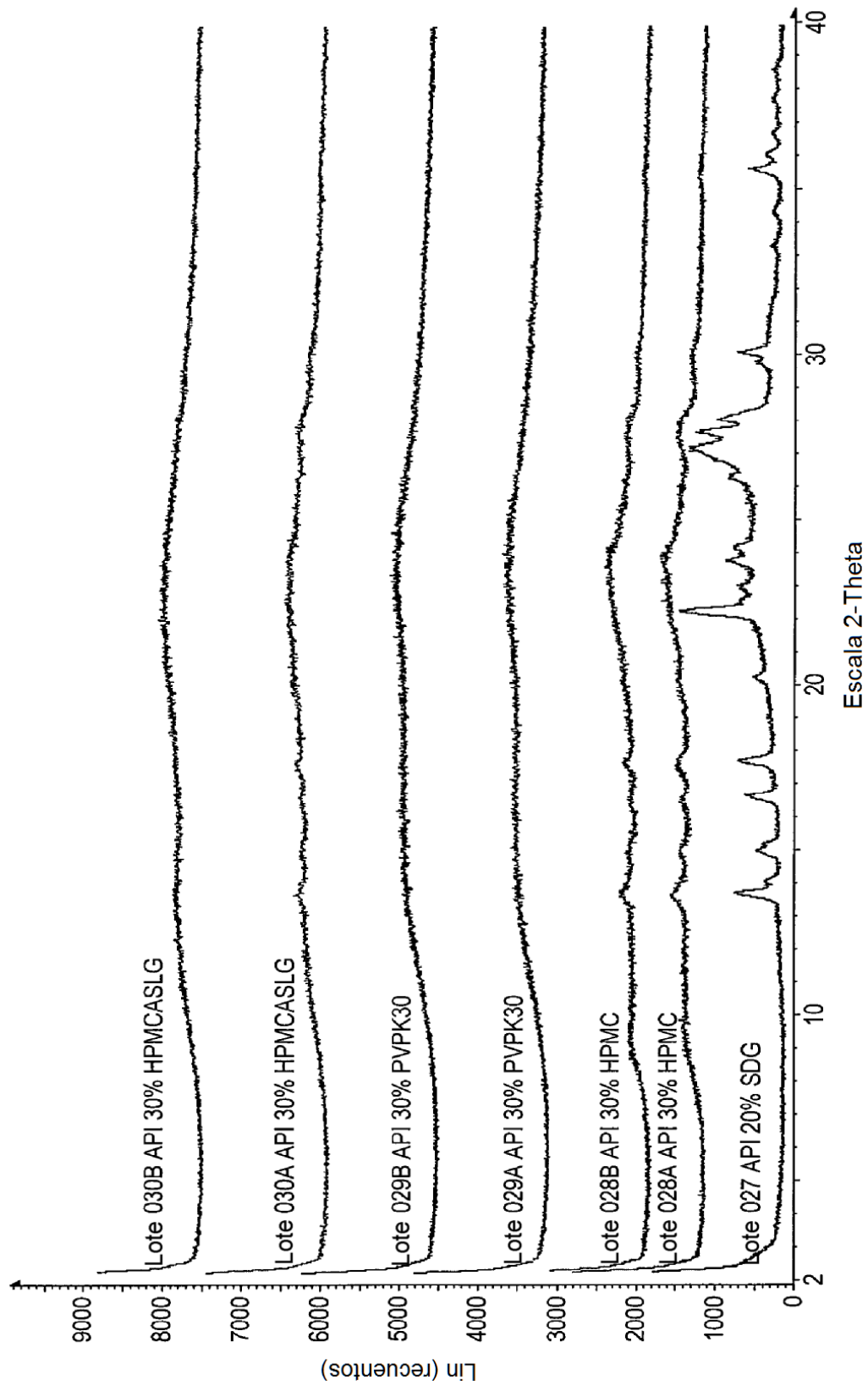


FIG. 5

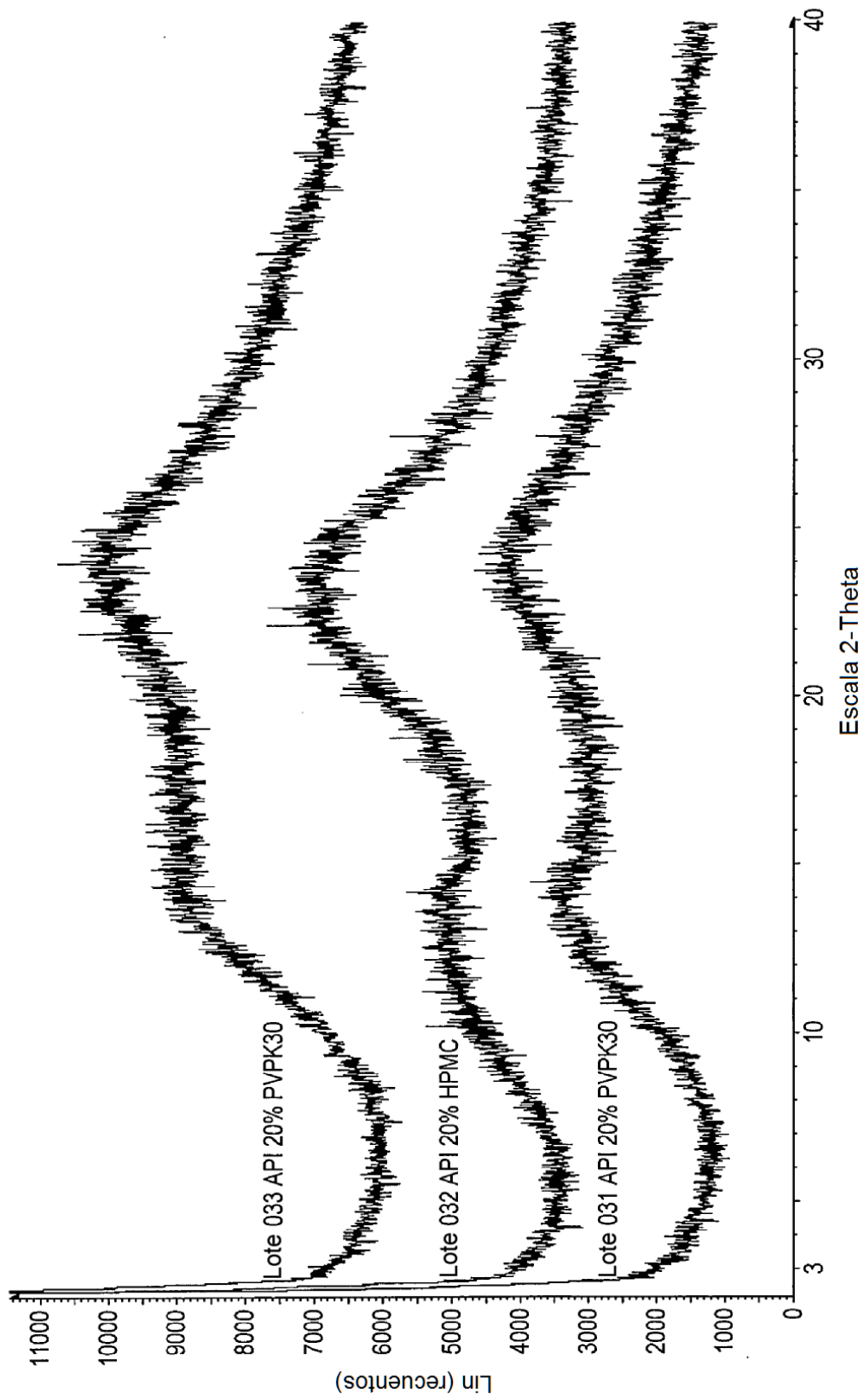
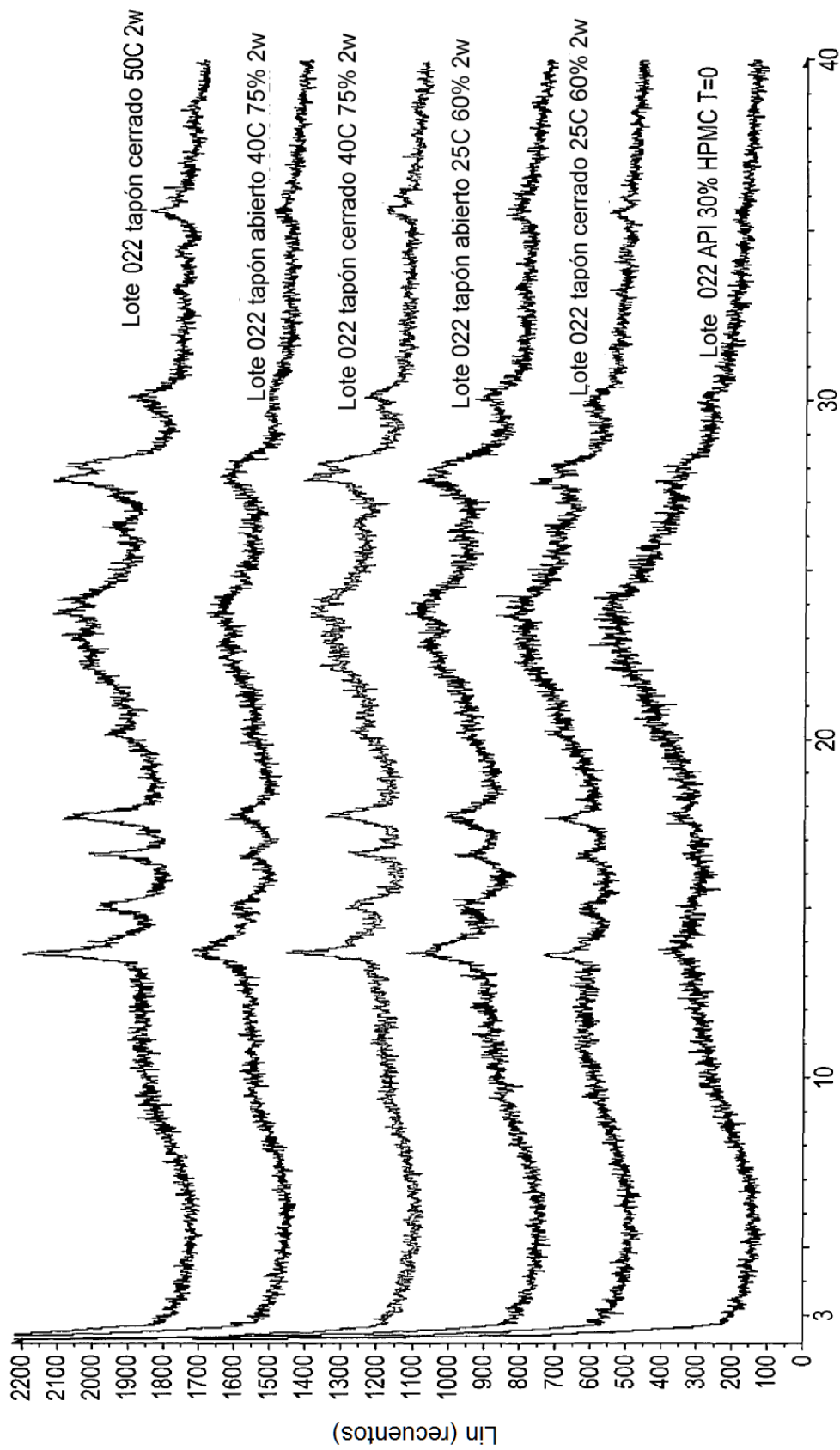


FIG. 6



Escala 2-Theta

FIG. 7

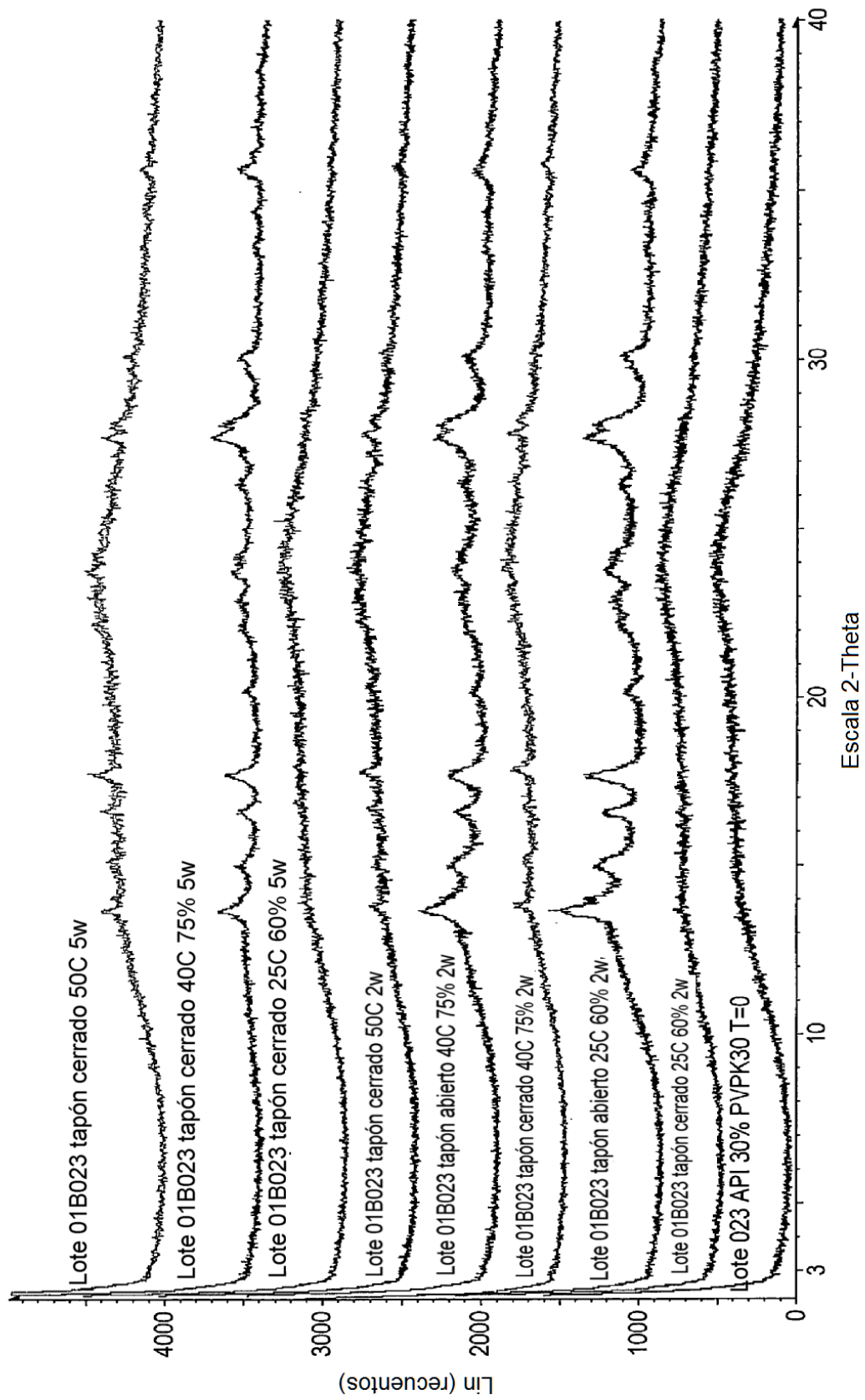


FIG. 8

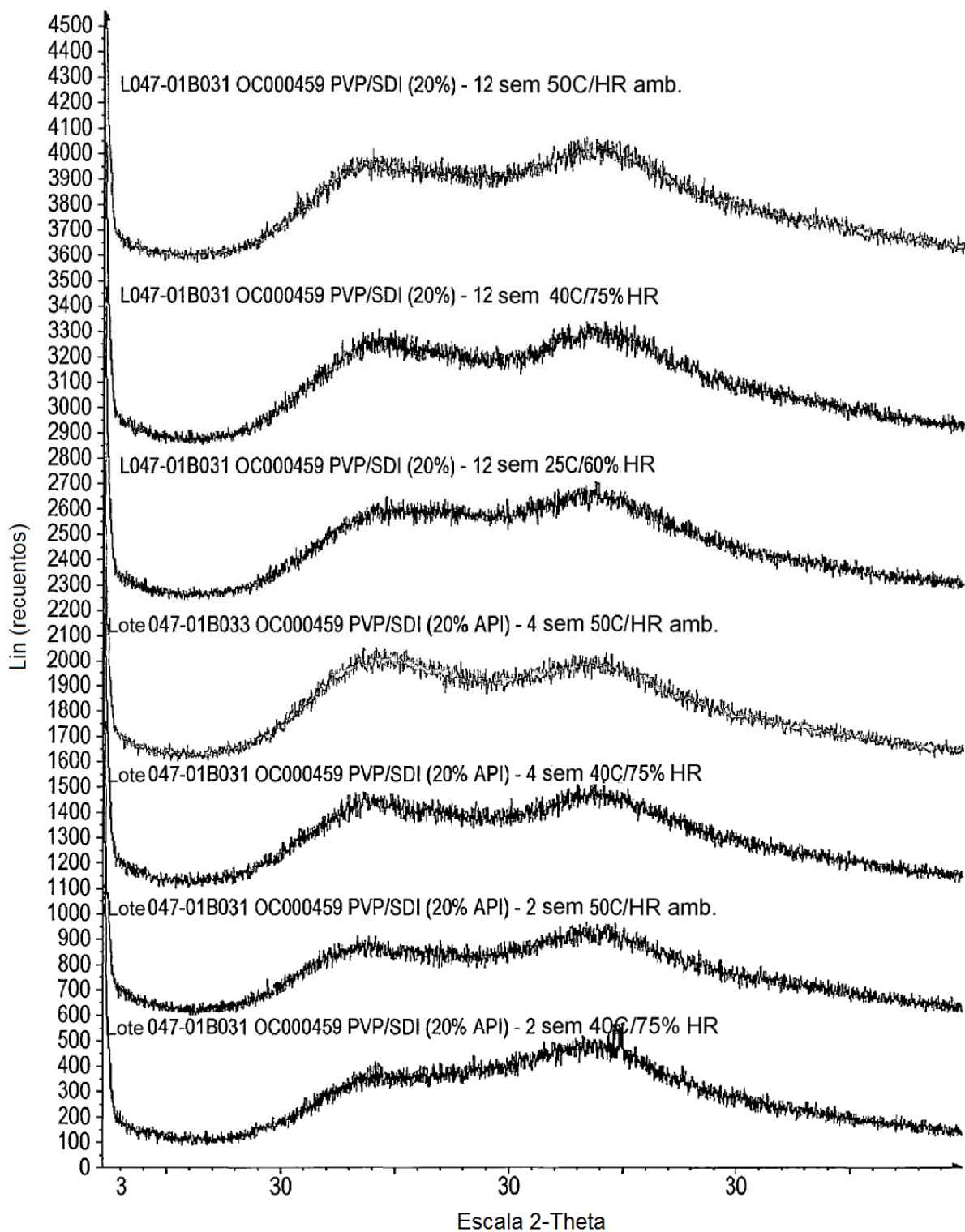
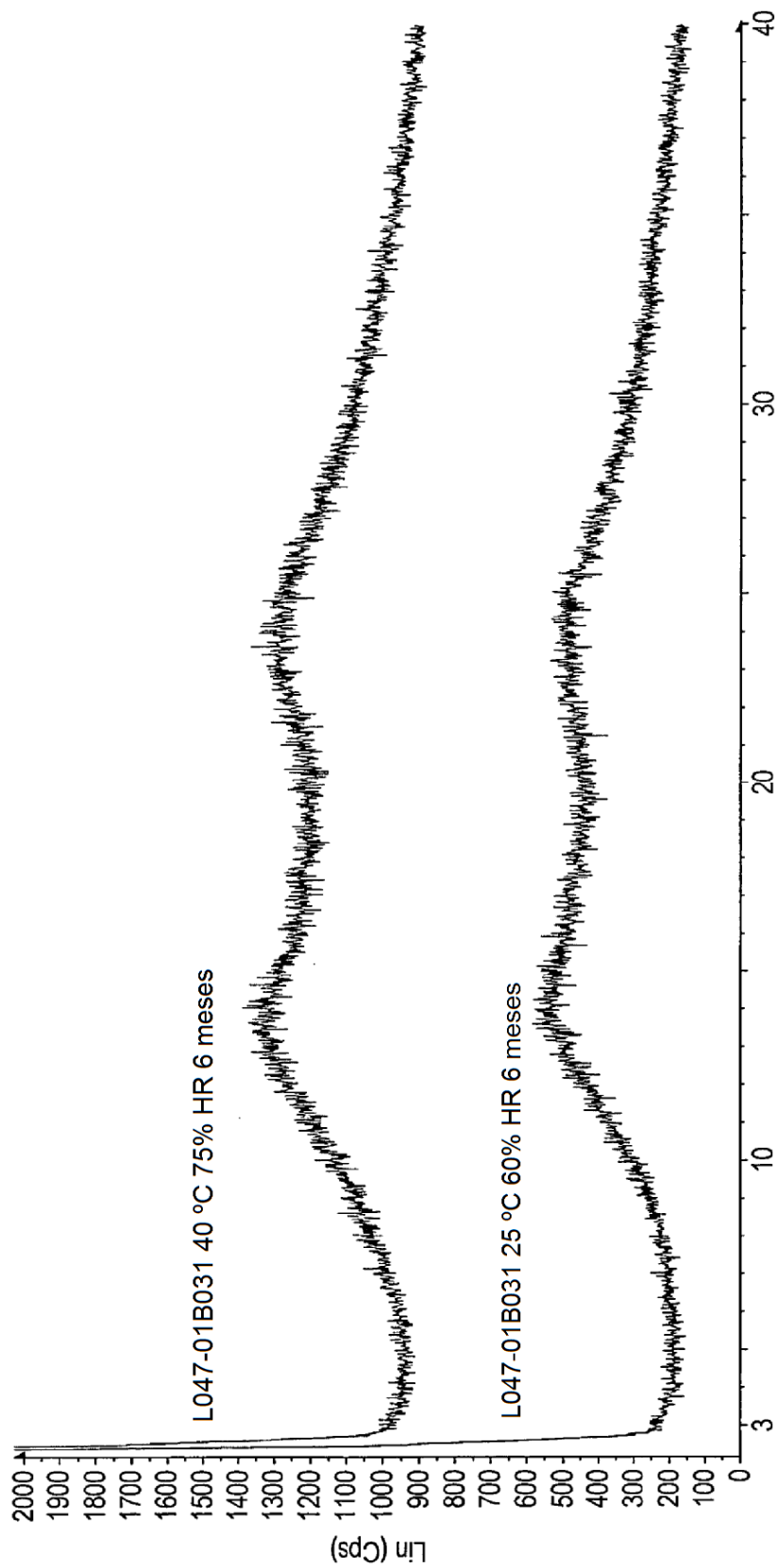


FIG. 9



Escala 2-Theta

FIG. 10

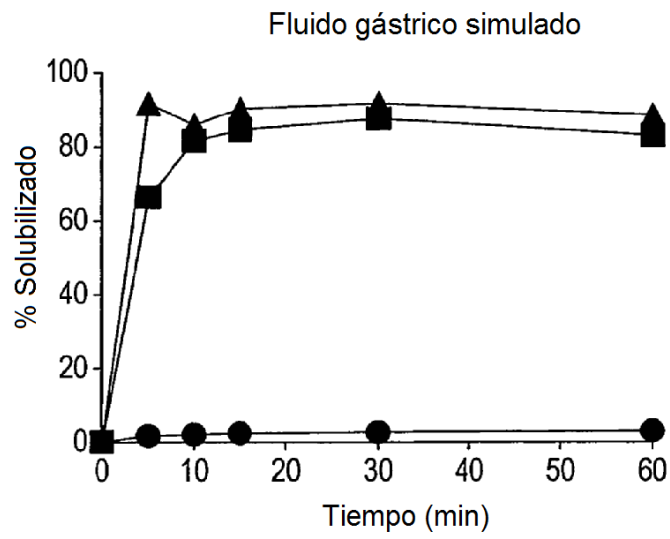


FIG. 11

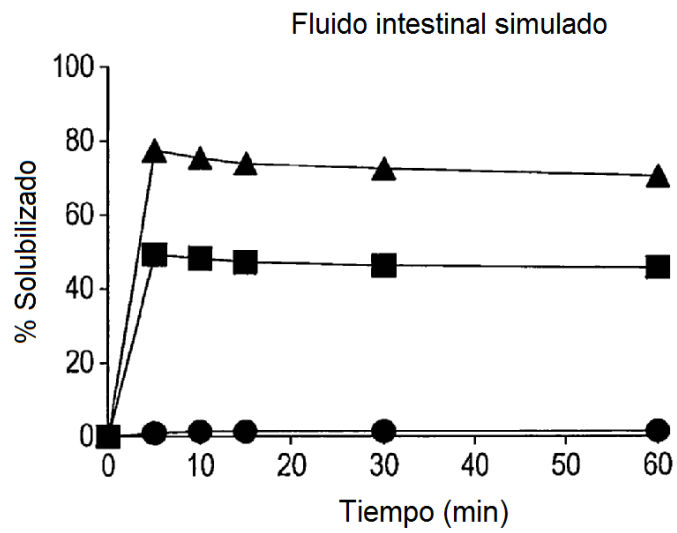


FIG. 12

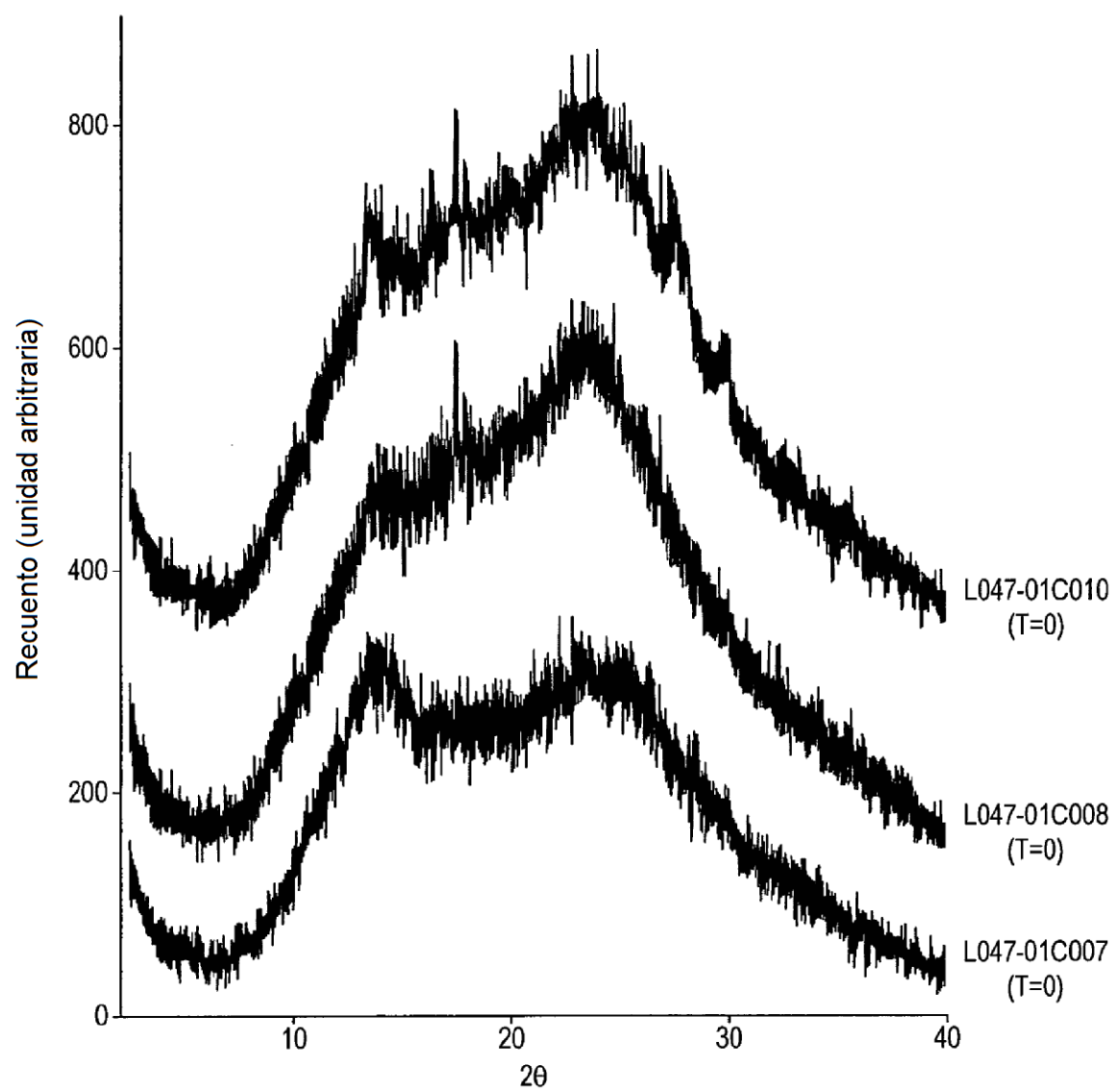


FIG. 13

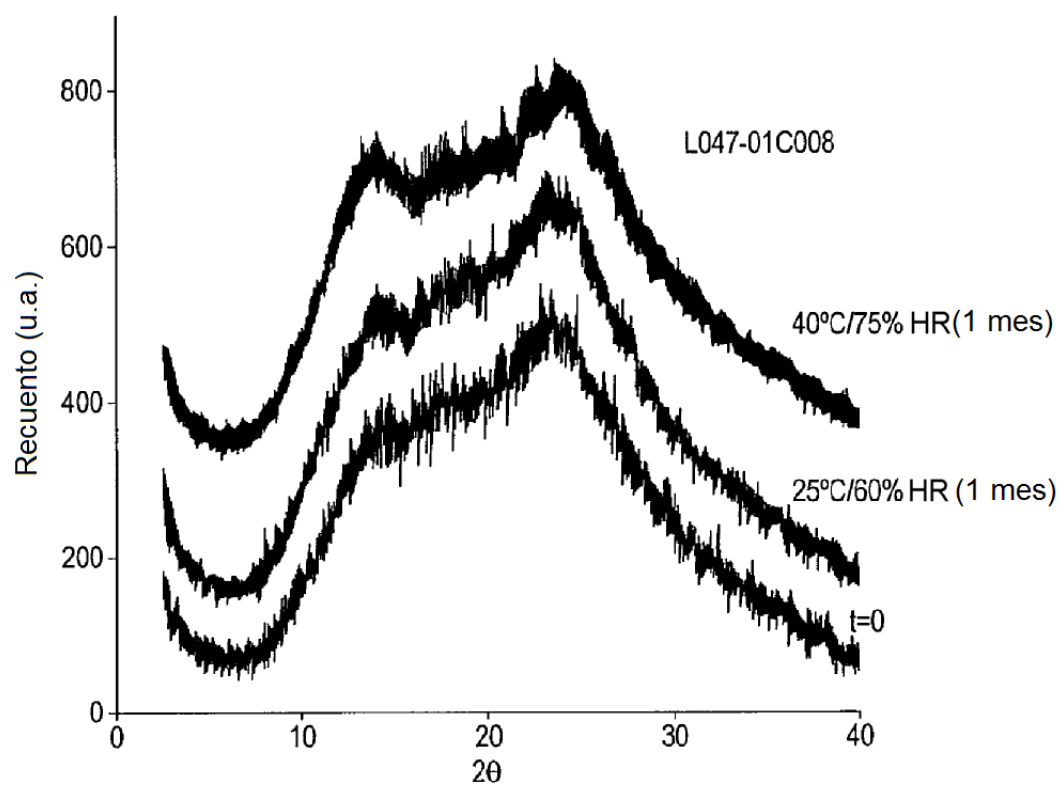


FIG. 14

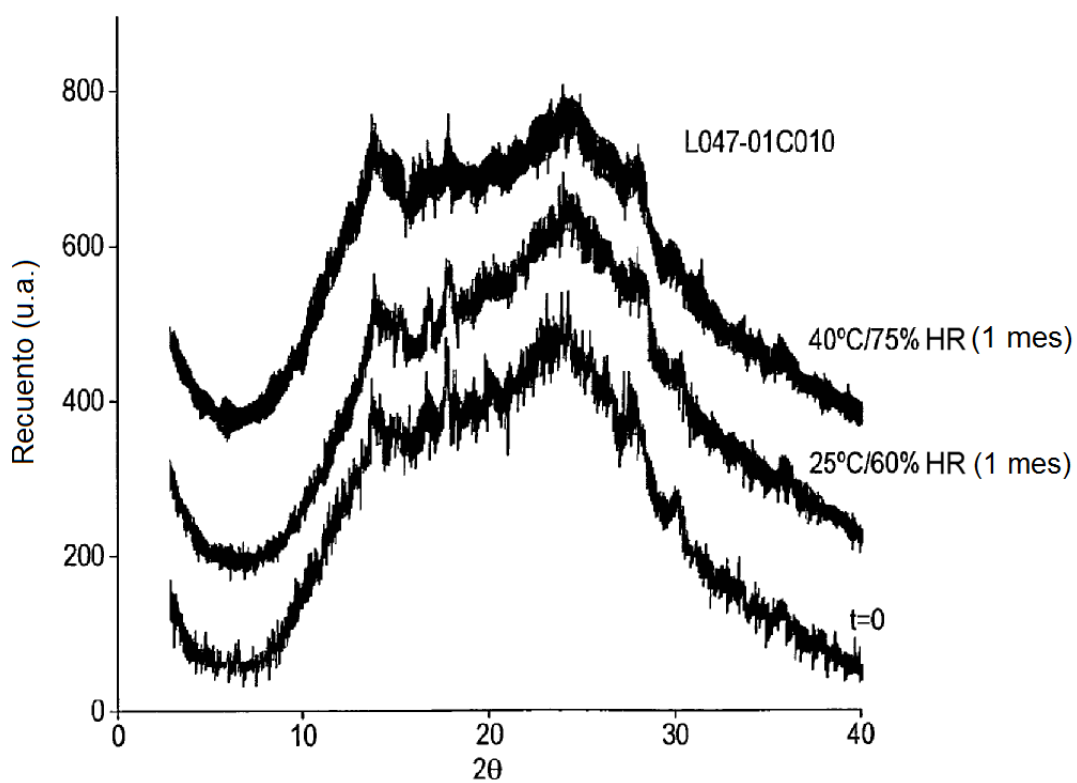
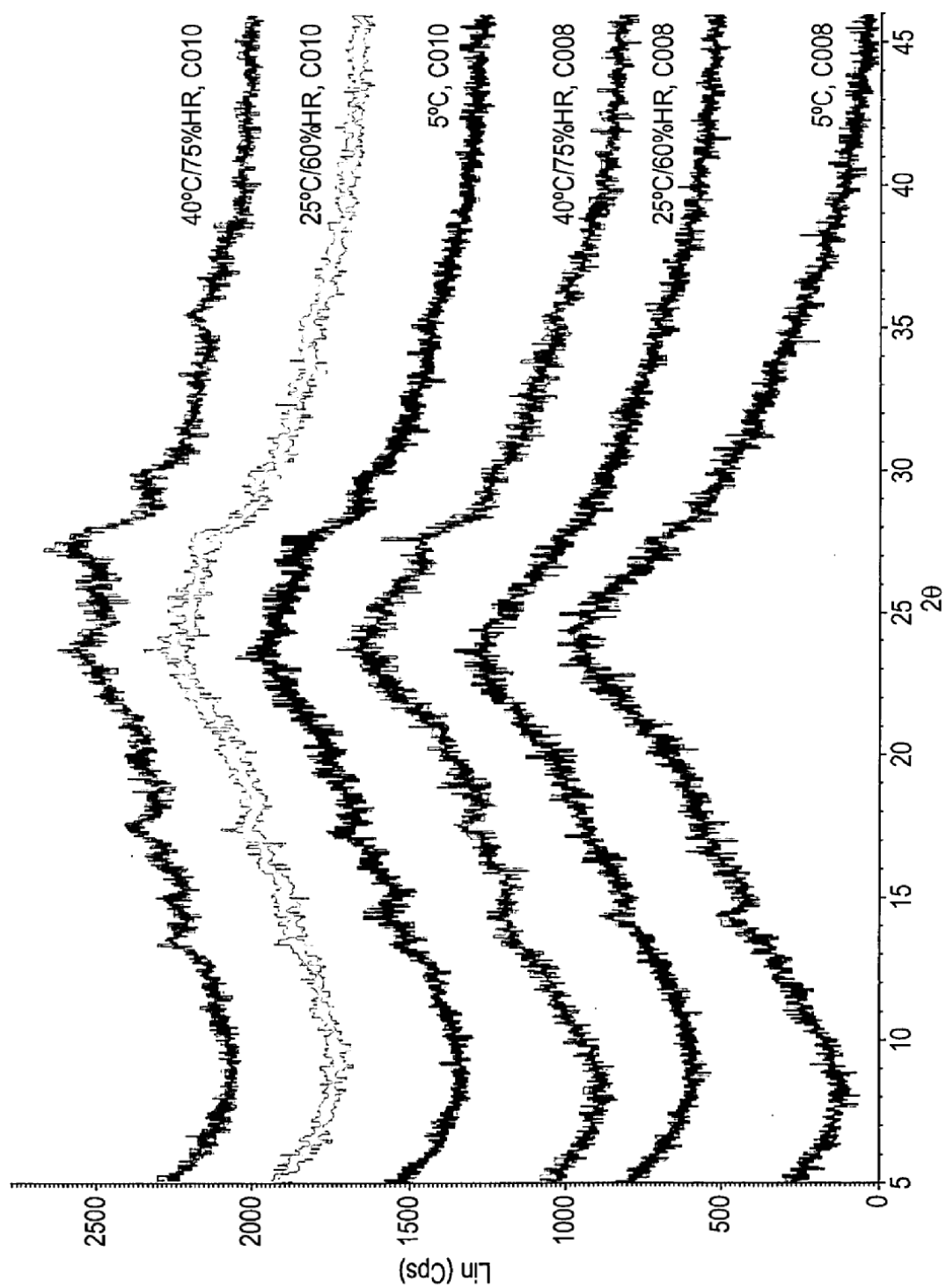


FIG. 15

**FIG. 16**

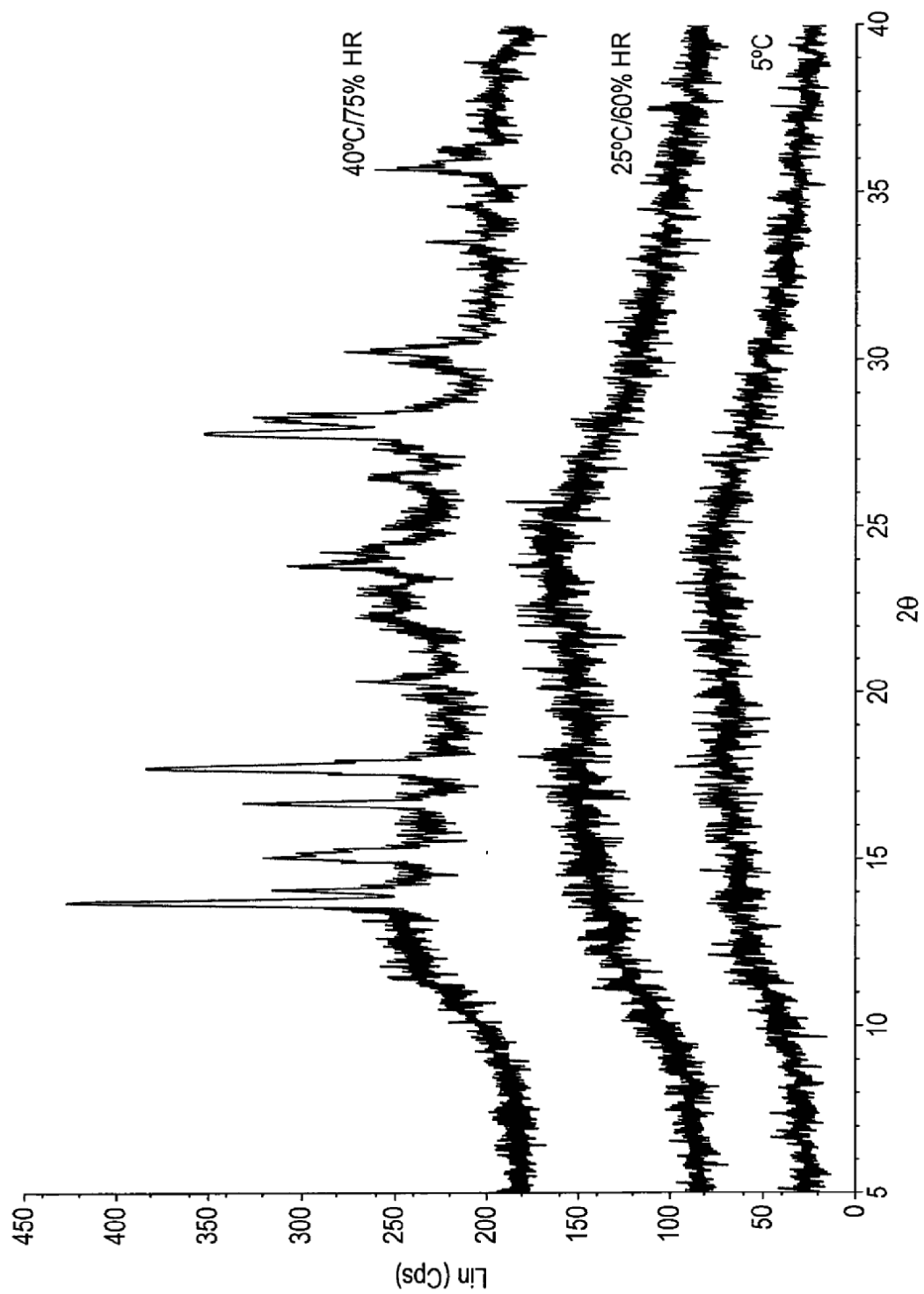


FIG. 17