(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 422**

(51) Int. CI.:

C07D 311/66	(2006.01)	***A61P 35/00***	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 19/06	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2014 PCT/JP2014/000010**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14104414**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2014 E 14733062 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2938607**

(54) Título: **Sales y formas cristalinas de un inhibidor de COX-2**

(30) Prioridad:

28.12.2012 US 201261746945 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2018

(73) Titular/es:

ASKAT INC. (100.0%)
4-37-2, Hirojihonmachi, Showa-ku
Nagoya-shi, Aichi 466-0841, JP

(72) Inventor/es:

OKUMURA, YOSHIYUKI;
IWATA, YASUHIRO;
NUMATA, TOYOHARU;
SUDO, MASAKI y
OKUMURA, TAKAKO

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

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

Sales y formas cristalinas de un inhibidor de COX-2

Campo técnico

La presente invención se refiere a una sal de potasio y la forma cristalina de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, que es inhibidor de ciclooxigenasa-2, en la que el compuesto puede denominarse Compuesto A a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Antecedentes en la técnica

Las prostaglandinas desempeñan un papel principal en el proceso de inflamación y la inhibición de la producción de prostaglandinas, especialmente la producción de PGG2, PGH2 y PGE2, ha sido un objetivo común del descubrimiento de fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comunes que son activos para reducir el dolor inducido por prostaglandinas y el hinchamiento asociado con el proceso de inflamación, también son activos a la hora de afectar a otros procesos de regulación de prostaglandinas no asociados con el proceso de inflamación. Por lo tanto, el uso de altas dosis de la mayoría de los AINE puede producir graves efectos secundarios, incluyendo úlceras mortales, lo cual limita su potencial terapéutico. Una alternativa a los AINE es el uso de corticosteroides, que tienen efectos secundarios incluso más drásticos, sobre todo cuando se trata de una terapia a largo plazo.

Los AINE previenen la producción de prostaglandinas inhibiendo las enzimas en la ruta ácido araquidónico/prostaglandina en seres humanos, incluyendo la enzima ciclooxigenasa (COX). La expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) se induce específicamente en patologías como inflamación, dolor y cáncer y está relacionada con la generación y mantenimiento de dichas afecciones. Siguiendo esta misma línea, se ha desarrollado una serie de fármacos llamados coxibs como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib y etoricoxib.

El Compuesto A se desvela en la bibliografía de patente 1 y e inhibe selectivamente ciclooxigenasa-2 frente a ciclooxigenasa-1. El Compuesto A proporciona una analgesia más potente que el ibuprofeno, que es la primera opción entre los fármacos convencionales. Por otra parte, se ha confirmado en estudios preclínicos que el Compuesto A tiene menos problemas renales, que son un objeto de preocupación en el caso de los inhibidores de COX-2 y los AINE convencionales.

Los fármacos coxib son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2, como inflamación, dolor, cáncer, fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, migrañas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, asma, lupus y psoriasis, dismenorrea, parto prematuro, glaucoma, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemadura por calor, esguince y contusión.

En general, los principios activos relacionados con los fármacos coxib tienen un grupo sulfonamida, mientras que el Compuesto A es una estructura química única, que no tiene ni grupo sulfonamida ni grupo alquilsulfonilo, sino que tiene un grupo ácido carboxílico. A continuación, en la presente memoria descriptiva, dichos fármacos coxib o compuestos coxib, que no tienen ni un grupo sulfonamida ni un grupo alquilsulfonilo, pero que tienen un grupo ácido carboxílico, se denominan fármacos coxib de tercera generación o compuestos coxib de tercera generación. Dado que el Compuesto A tiene un grupo ácido carboxílico en su estructura química, la solubilidad en el campo de un pH bajo es inferior a la de un estado básico o neutro. Por lo tanto, dependiendo del tiempo de residencia gástrica, el problema de la solubilidad puede causar la precipitación del compuesto seguido de una absorción insuficiente, con el resultado de una menor concentración en la sangre y biodisponibilidad. Estos episodios adversos se observan en común con los fármacos coxib de tercera generación y los compuestos coxib de tercera generación definidos en la presente memoria descriptiva.

En realidad, se han obtenido resultados en los estudios clínicos según los cuales cuando se administró el Compuesto A de la presente memoria descriptiva con la formulación de comprimido convencional, la concentración en sangre inicial tras la administración fue baja en comparación con su administración en solución (CPO, constitución de polvo oral: una solución en la que se disuelve el principio activo simplemente).

Partiendo de estos antecedentes, se ha investigado un procedimiento para proporcionar una composición farmacéutica de un inhibidor de ciclooxigenasa-2 en el que se mejoran la estabilidad y/o solubilidad. En concreto, en la bibliografía de patente 2 se desvela “una nueva composición farmacéutica inyectable que comprende al menos un inhibidor de COX-2 o AINE o inhibidor COX/LOX o sus formas tautoméricas, o sus análogos, isómeros, polimorfos, solvatos, profármacos o sales de los mismos, como 0,1 % a 80 % p/v de principio activo y un sistema de disolventes que comprende una mezcla de 1 % a 80% v/v de glicoles; opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables” y también desvela “ una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende además al menos de 0,2 % a 60 % v/v de un agente alcalinizante". Sin embargo, se trata de una formulación farmacéutica como fármaco inyectable y por tanto, es deseable contar con un medio eficaz como formulación oral con el que se resuelvan estas cuestiones. Por otra parte, también ha sido deseable contar con otras tecnologías para resolver dichas cuestiones.

Como procedimiento para mantener la alcalinidad de los fármacos coxib de tercera generación, se ha probado un procedimiento que consiste en añadir una base como carbonato cálcico, hidróxido cálcico, carbonato de magnesio, silicato de magnesio y aluminato de magnesio como excipiente, pero cuando se añade dicha sal de metal alcalinotérreo básica al Compuesto A, no se obtienen resultados preferentes.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

{PL 1} Patente japonesa No. 4577534
{PL 2} Publicación de solicitud de patente sin examinar japonesa (Traducción de la solicitud PCT) folleto No. 2008-542260.

La patente internacional WO 2008/065502 desvela una sal de sodio (NA) de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1- benzopiran-3-carboxílico (Compuesto A) como inhibidor de COX-2. Sin embargo, no desvela una sal de potasio (K) del Compuesto A de la presente invención. Asimismo, aunque se identificó la sal de potasio (K) del Compuesto A como un posible fármaco con las propiedades físicas y químicas apropiadas (incluyendo solubilidad acuosa, cristalinidad, estabilidad térmica e higroscopia), una sal de sodio (Na) del Compuesto A no poseía las propiedades físicas y químicas apropiadas para su uso como un fármaco.

Sumario de la invención

Problemas que resuelve la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una sal del Compuesto A, una forma cristalina del mismo y una composición farmacéutica que contiene la sal que presenta unas buenas propiedades de formulación al mismo tiempo que se evitan las desventajas mencionadas. También es un objeto proporcionar un proceso para preparar dicha sal y una composición farmacéutica de la misma y su uso.

Medios para resolver el problema

Teniendo en cuenta las circunstancias mencionadas, tras un exhaustivo y cuidadoso estudio dirigido a identificar sales y/o co-cristales del Compuesto A con buenas propiedades de formulación, tales como una alta solubilidad acuosa, buena cristalinidad, buena estabilidad térmica o baja higroscopia, sorprendentemente los autores de la presente invención han podido encontrar la sal de potasio. La presente invención proporciona asimismo una forma cristalina de la misma, un proceso para preparar dicha sal y una composición farmacéutica de la misma, así como su uso, tal como se define además en las reivindicaciones.

Se han probado varias contra-bases contra el Compuesto A, como excipiente, sin obtenerse resultados preferentes. Entre los ejemplos de contra-bases se incluyen hidróxido sódico, carbonato cálcico, hidróxido cálcico, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, tal como se menciona en la técnica anterior. Por otra parte, amoníaco, L-arginina, benzatina, betaína, hidróxido cálcico, hidróxido de colina dietil amina, nicotinamida, ácido L-tartárico, y similares, no fueron adecuados ni para la formación de sal ni para la formulación.
En la presente invención, una sal del Compuesto A, la sal de potasio, es mucho más adecuada para la formulación que cualquiera de las demás sales por lo que respecta a la cristalización de las sales seleccionadas, los estudios de procesabilidad (experimentos en suspensión de estabilidad a temperatura y humedad variables) o los estudios relacionados con la biodisponibilidad (solubilidad y velocidad de disolución).

Sal de meglumina (ejemplos de referencia)

La sal de meglumina se pudo obtener fácilmente a partir de los experimentos de cristalización en etanol e isopropanol. Los sólidos precipitaron inmediatamente después de la adición de disolventes. Todos los ensayos de estabilidad realizadas, los experimentos DRX-P a humedad y temperatura variables, así como experimentos en suspensión espesa, demostraron que la sal de meglumina es estable, tanto física como químicamente, al mismo tiempo que permaneció prácticamente inalterada la pureza quiral. Por lo tanto, desde el punto de vista de la fabricación, la sal de meglumina es una sal candidato muy adecuada y su rendimiento fue de los mejores entre las sales sometidas a ensayo.

Desde el punto de vista de la solubilidad y la velocidad de disolución, la sal de meglumina del Compuesto A tiene una solubilidad más alta y velocidades de disolución más rápidas que el ácido libre del Compuesto A. Por lo tanto, desde el aspecto de la solubilidad/velocidad de disolución, la sal de meglumina es adecuada como principio activo farmacéutico de una composición farmacéutica del compuesto A. Al utilizar la sal de meglumina mejora la biodisponibilidad del Compuesto A. Por otra parte, en comparación con el caso de administrar un ácido carboxílico libre del Compuesto A, en el caso de administrar sal de meglumina se observan un inicio más rápido del efecto y una duración prolongada de la acción en estudios farmacocinéticos con perros, tal como se muestra en la Figura 10.

Sal de potasio

La sal de potasio del Compuesto A se obtuvo a partir de mezclas de disolventes acuosas. Si bien no es difícil obtener la sal de potasio del Compuesto A, es difícil obtener una forma cristalina estable y simple de la sal de potasio, ya que en el proceso de cristalización, el contenido en agua en las mezclas de disolventes influye sensiblemente en la formación del cristal. Por lo tanto, el control del contenido en agua es esencial para obtener la forma cristalina simple y estable y es necesario eliminar el exceso de agua en condiciones azeotrópicas con un disolvente adecuado, como tolueno, acetato de etilo y etanol. El contenido en agua es de 1 a 1,5 equivalente molares con respecto al ácido libre, preferentemente, el contenido en agua es de 1 a 1,2 equivalentes molares, más preferentemente el contenido en agua es de 1 a 1,1 equivalentes molares, siendo el contenido en agua preferente sobre todo 1 a 1,05 equivalentes moleras. Si el contenido en agua es superior a 1,5 equivalentes molares con respecto al ácido libre, no se conseguirá nunca la forma cristalina simple objetivo. La sal de potasio presentó una buena estabilidad tanto química como enantioméricamente tras los experimentos de estabilidad en estado sólido.

La solubilidad de la sal de potasio es de más de 120 mg/ml en un entorno neutro a básico. En cuanto a la velocidad de disolución, la sal de potasio se disolvió completamente en el medio neutro en 15 minutos, especialmente, se disolvió en agua en 5 minutos, mientras que el ácido libre del Compuesto A presento una disolución muy limitada. La presente invención se basa en el hallazgo mencionado sorprendente e inesperado. Por otra parte, en comparación con el caso en el que se administró el ácido carboxílico libre del Compuesto A, en el caso de administrar la sal de potasio, al comparar la sal de meglumina con el ácido carboxílico libre, se observaron un inicio del efecto más rápido, una duración de la acción prolongada y una mejor biodisponibilidad en los estudios farmacocinéticos con perros, tal como se muestra en la Figura 10.

De manera más específica, la invención desvela:

[1] Una sal de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico; en la que la sal es sal de potasio;
[3] la sal de acuerdo con [1], donde la sal de potasio es monohidrato;
[4] Como referencia una forma cristalina de la sal de meglumina de acuerdo con [1], que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRX-P) obtenido por irradiación con radiación Cu-Ka que incluye los picos principales en 2-Theta 4,6. 8,9, 10,1, 13,8, 16,0, 16,7, 17,3, 18,0, 19,5, 22,4 y 23,2 (°) y cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);
[5] Una forma cristalina de la sal de potasio de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3], que se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (DRX-P) obtenido por irradiación con radiación Cu-Ka que incluye los picos principales en 2-Theta 3,8, 11,4, 12,7, 14,7, 15,8, 16,5, 17,4, 18,9, 19,5 y 21,8 (°) y cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°);
[6] Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad de la sal tal como se define en uno cualquiera de [1] a [5];
[7] Un proceso para preparar una composición farmacéutica, en el que el proceso comprende una etapa de combinar la sal tal como se define en uno cualquiera de [1] a [5] y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
[8] El proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con [7], en el que el proceso comprende combinar la sal tal como se define en in [1], [3] y [5] y al menos un vehículo; y someter la combinación a triturado o molienda, tamizado, mezclado, secado o granulado;
[9] El proceso de acuerdo con [7] o [8], en el que el proceso comprende además comprimir la composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida;
[10] El proceso para preparar una sal de potasio tal como se define en [1], [3] y [5], en el que el proceso comprende menos de 1,5 equivalente molar de contenido en agua en una mezcla de disolventes de cristalización con respecto al ácido libre de (S)-6-cloro-7-(1,1- dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico;
[11] El proceso de acuerdo con [10], en el que el contenido en agua se selecciona del grupo que consiste en

a) de 1 a 1,5,
b) de 1 a 1,2,
c) de 1 a 1,1 y
d) de 1 a 1,05;

[12] Un uso de una composición farmacéutica, tal como se define en [6] para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de que un paciente padezca una enfermedad mediada por ciclooxigenasa-2; y
[13] El uso de acuerdo con [12], en el que la enfermedad es una o más enfermedades seleccionada del grupo que consiste en inflamación, dolor, cáncer, fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, migraña, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, asma, lupus y psoriasis, dismenorrea, parto prematuro, glaucoma, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemadura por calor, esguince y contusión.

Efecto de la invención

La presente invención proporciona una forma cristalina de una sal de potasio del Compuesto A, una forma polimorfa de la misma, un proceso para preparar dicha sal y una composición farmacéutica de la misma para su uso. Las sales y/o co-cristales del Compuesto A de la presente invención presentan unas buenas propiedades de

formulación, como una alta solubilidad acuosa, una buena cristalinidad, una buena estabilidad térmica y una baja higroscopia.

Breve descripción de los dibujos

{Fig. 1}
La Figura 1 presenta el espectro de RMN de sal de meglumina de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico (ejemplo de referencia).
{Fig. 2}
La Figura 2 presenta el patrón de DRX-P de sal de meglumina de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico (ejemplo de referencia).
{Fig. 3}
La Figura 3 presenta el espectro FTIR de sal de meglumina de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico (ejemplo de referencia).
{Fig. 4}
La Figura 4 presenta el espectro de RMN de sal de potasio de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico.
{Fig. 5}
La Figura 5 presenta el patrón de DRX-P de sal de potasio de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico.
{Fig. 6}
La Figura 6 presenta el espectro FTIR de sal de potasio de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico.
{Fig. 7}
La Figura 7 presenta la solubilidad de las sales.
{Fig. 8}
La Figura 8 presenta las concentraciones frente al tiempo de todos los sólidos medidos en el tampón pH 6,8.
{Fig. 9}
La Figura 9 presenta las concentraciones frente al tiempo de todos los sólidos medidos en agua.
{Fig. 10}
La Figura 10 presenta la media de las concentraciones en el curso del tiempo de en plasma tras la administración oral de formulaciones en cápsula de PAF (ácido libre), sal potasio y sal meglumina a perros sabuesos macho.

Descripción detallada de la invención

(Compuesto A)

El compuesto A puede prepararse a través de un procedimiento conocido en sí.

Por ejemplo, el Compuesto A se describe en la bibliografía de patente 1, patente japonesa No. 4577534, etc.

La cantidad de sal de la presente invención contenida en una composición farmacéutica para tratar enfermedades del sistema circulatorio de acuerdo con la presente invención no está limitada específicamente, si bien, la dosis deberá ser preferentemente la suficiente para tratar, mejorar o reducir los síntomas asociados con una enfermedad del sistema circulatorio. La dosis de la composición farmacéutica para tratar enfermedades del sistema circulatorio de acuerdo con la presente invención dependerá del procedimiento utilizado, la edad, el sexo y el estado del paciente. Por ejemplo, una forma de dosificación puede contener de aproximadamente 1 mg a 1000 mg de la sal de la presente invención. Preferentemente, puede haber un contenido de aproximadamente 5 mg a 500 mg de la sal de la presente invención.

(Proceso para preparar la composición farmacéutica)

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse a través de cualquier medio convencional como por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, granulación húmeda o seca y compresión directa.

El proceso para preparar la composición farmacéutica de la presente invención se caracteriza por contener un proceso para combinar el hidróxido de potasio con un principio farmacéutico activo, el Compuesto A.

En un proceso de compresión directa, el proceso para preparar una composición farmacéutica comprende combinar una sal de la presente invención y al menos un vehículo, en el que el vehículo se mezcla íntimamente con una sal de la presente invención. Opcionalmente, se añade otro u otros excipientes más a la composición farmacéutica y se comprime la combinación resultante en una composición farmacéutica sólida, como comprimidos, píldoras, gránulos, etc., Preferentemente, se comprime en un comprimido la composición farmacéutica sólida.

De manera similar al proceso de compresión directa, el proceso de granulación húmeda comprende la adición y amasado de una cantidad apropiada de agua a la composición farmacéutica que se va a formular y a través de otros procesos adecuados. La composición farmacéutica granulada se seca en condiciones adecuadas y se somete a

moldeo de compresión para dar un comprimido, etc., tras la regulación del tamaño de partícula.

A continuación, de manera muy similar al proceso de compresión directa, un proceso de granulación seca comprende el moldeo por compresión que comprende la compresión de una composición farmacéutica que se va a formular en forma de placas con un compresor adecuado, triturado de la placa resultante con un molino, a continuación, regulación del tamaño de partícula y después moldeo por compresión para dar un comprimido, etc.,

Los agentes como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de calcio, hidróxido de calcio, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, aluminato de magnesio, amoníaco, L-arginina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, hidróxido de colina dietil amina hidróxido de potasio, meglumina, nicotinamida y ácido L-tartárico, utilizados en la presente memoria descriptiva, están disponibles en el mercado.

La sal de la presente invención puede utilizarse en solitario o combinada con uno o dos tipos más de sales del compuesto A. Se añade el agente de hidróxido de potasio en forma de líquido, sólido o suspensiones.

En la composición farmacéutica oral de la presente invención, la sal de la invención constituye generalmente de aproximadamente 1 a 60 % (p/p) de dicha composición.

La composición farmacéutica de la invención puede adoptar cualquier forma, si bien es preferente una composición sólida. Más preferentemente, la composición farmacéutica de la invención se comprime en una composición sólida por moldeo (p.ej., granulación y presurización). Las formas de dosificación sólidas adecuadas incluyen, sin limitarse a ellas, comprimidos, píldoras, granulados, cápsulas, polvos y sobrecitos y similares. Particularmente, son preferentes comprimidos.

Cuando la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida, la forma de dosificación puede producirse incorporando la sal de la presente invención, seguido del moldeo de la mezcla. La incorporación se lleva a cabo a través de un procedimiento convencionalmente empleado en el campo de las preparaciones farmacéuticas, como mezclado, amasado, concentración, tamizado, agitación y similares. Por ejemplo, puede mezclarse directamente un vehículo farmacéuticamente aceptable con la sal de la presente invención (adición en estado de polvo) o agregarse un disolvente a la mezcla seguido de amasado convencional, granulación y secado. Alternativamente, se disuelve un vehículo en un disolvente adecuado, a continuación, se mezcla uniformemente la solución con el principio activo, seguido del amasado convencional, granulación y secado (adición en estado líquido). En el caso de la adición en estado líquido, es posible emplear cualquier disolvente que no ejerza una influencia no deseada sobre el principio activo, como por ejemplo agua, dimetilformamida, acetona, etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, cloruro de metileno, tricloroetano, etc. Una vez completado el mezclado, se somete el material a un proceso de moldeo convencional con presurización para preparar comprimidos que contienen el principio activo. El moldeo con presurización significa que se comprime el material con presurización en la forma deseada, lo cual se refiere sobre todo de forma general a la formación de comprimidos.

Es también posible añadir diversos vehículos que se emplean para la preparación y fabricación de composiciones farmacéuticas sólidas (p.ej., preparaciones sólidas) de la presente invención en una etapa adecuada. Entre los ejemplos se incluyen sin limitarse a ellos, cargas, diluyentes, disgregantes, deslizantes, excipientes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, agentes para mejorar el aroma, agentes humectantes y similares.

Entre las cargas y diluyentes adecuados se incluyen, sin limitarse a ellos, materiales derivados de celulosa como celulosa en polvo, celulosa microcristalina (p.ej., Avicel (marca comercial registrada) celulosa microfina metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, sales de carboximetil celulosa y otras celulosas sustituidas y sin sustituir; almidón, almidón pregelatinizado; lactosa; talco; ceras; azúcares; alcoholes de azúcar como manitol y sorbitol; polímeros y copolímeros de acrilato; dextratos; dextrina; dextrosa; maltodextrina; pectina; gelatina diluyentes inorgánicos como carbonato cálcico, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, cloruro sódico y otros diluyentes conocidos en la industria farmacéutica.

Entre los disgregantes adecuados se incluyen, sin limitarse a ellos, croscarmelosa sódica (p.ej., Ac Di Sol (marca comercial registrada), Primellose (marca comercial registrada)), crospovidona (p.ej. Kollidon (marca comercial registrada), Polyplasdone (marca comercial registrada)), celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón sódico (p.ej. Explotab (marca comercial registrada), Primoljel (marca comercial registrada)) y almidón y similares.

Se pueden añadir sustancias de deslizamiento para mejorar la fluidez de una composición sólida antes de la compactación para mejorar la precisión de la dosificación especialmente durante la compactación de la carga de la cápsula. Los excipientes que pueden funcionar como sustancias de deslizamiento incluyen, sin limitarse a ellos, dióxido de sílice coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, talco y similares.

Entre los excipientes que se puede incorporar en la formulación se incluyen, sin limitarse a ellos, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel F101, F101 (fabricada por Asahi Kasei Corporation)), carboximetilcelulosa cálcica, almidón de maíz, almidón de trigo, lactosa, sacarosa, glucosa, sulfato cálcico, fosfato cálcico, cloruro sódico, entre otros. Por otra parte, dichos excipientes incluyen conservantes, tensioactivos, antioxidantes o cualquier otro

excipiente comúnmente utilizado en la industria farmacéutica.

Entre los aglutinantes adecuados que se pueden incorporar en la formulación se incluyen, sin limitarse a ellos, agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina goma arábiga, gelatina alginato sódico, metil celulosa, carboximetil celulosa, shellac, polivinilpirrolidona, crospovidona, hidroxipropil celulosa (a la que se puede hacer referencia en adelante como HPC), hidroxipropilmetil celulosa y similares. Asimismo, dichos aglutinantes incluyen otros aglutinantes utilizados en la granulación húmeda o seca y en procesos de formación de comprimidos por compresión directa.

Entre los lubricantes adecuados que se pueden incorporar en la formulación se incluyen, sin limitarse a ellos, estearato de magnesio, talco, silicato de aluminio sintético, lauril sulfato sódico, ácido bórico, óxido de magnesio, parafina y similares. Asimismo, pueden añadirse colorantes, agentes aromatizantes, agentes para mejorar el olor, agentes humectantes y similares.

En este sentido, en el caso de utilizar un compuesto cristalino cuyo peso específico sea relativamente pequeño como principio activo farmacéutico, es deseable dispersar el compuesto previamente en un líquido espeso que contenga dicho aglutinante como HPC y agua. Por otra parte, la composición farmacéutica sólida de la presente invención puede prepararse también en comprimidos revestidos.

El revestimiento puede llevarse a cabo a través de un procedimiento conocido en sí. Como agentes de revestimiento, se utilizan agentes de revestimiento convencionales (p.ej., hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, metil celulosa, polivinilpirrolidona, etc.) así como agentes auxiliares para el revestimiento, como por ejemplo polietilen glicol 6000, polisorbato (p.ej., Tween 80, etc.), óxido de titanio y pigmentos como óxido rojo de hierro y similares.

En el caso de utilizar la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2 en animales (p.ej., el hombre, perros, conejos o ratas), puede administrarse por vía oral como comprimidos, etc. La posología oscila entre 0,0075 y 15 mgA/kg al día, preferentemente entre 0,07 y 7,2 mgA/kg al día por lo que respecta al principio activo farmacéutico (en lo que mgA significa mg de peso del principio activo farmacéutico sobre la base del ácido libre. La posología puede aumentarse o disminuirse dependiendo de la enfermedad o la afección.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otro u otros fármacos más en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de la presente invención u otros fármacos, siendo la combinación de los fármacos en conjunto más segura y eficaz que la de cada uno de los fármacos por separado. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse según la ruta y en la cantidad utilizadas habitualmente, por tanto, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se utiliza un compuesto de la presente invención con otro u otros fármacos más simultáneamente, se concibe una composición farmacéutica en una forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación puede incluir también terapias en las que se administran el compuesto de la presente invención y otro u otros fármacos más en diferentes pautas que se solapan. Se contempla asimismo que, cuando se utiliza en combinación con otro u otros principios activos más, los compuestos de la presente invención y otros principios activos pueden emplearse en dosis más bajas que las de cada uno de ellos en solitario.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen otro u otros principios activos más, además del compuesto de la presente invención. Las combinaciones mencionadas incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solamente con otro compuesto activo más, sino también con dos o más compuestos activos más.

Igualmente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con otros fármacos utilizados para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse a través de la ruta y en la cantidad habitualmente utilizados, por lo tanto, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención simultáneamente con otro u otros fármacos más, se concibe una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también otro u otros principios activos, además del compuesto de la presente invención.

La relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se empleará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Así pues, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso entre el compuesto de la presente invención y el otro agente oscilará generalmente en el intervalo de aproximadamente 1000: 1 a aproximadamente 1: 1000, incluyendo de aproximadamente 200: 1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos se encontrarán generalmente también dentro del intervalo mencionado, pero en cada uno de estos casos, se deberá utilizar una

dosis eficaz de cada uno de los principios activos. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y los demás agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Por otra parte, la administración de otro elemento puede tener lugar antes, de forma simultánea o después de la administración del(los) otro(s) agente(s).

La sal o formas cristalinas de la misma, tal como se ha definido, pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con uno o más ingredientes seleccionados entre:

- un analgésico opioide, p.ej. morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), p.ej. aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina oxaprocina, fenilbutazona piroxicam, sulfasalacina, sulindaco, tolmetina o zomepiraco;
- un sedante barbitúrico, p.ej. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;
- una benzodiacepina que tiene acción sedante, p.ej. clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H1 que tiene acción sedante, p.ej. difenhidramina pirilamina prometazina clorfeniramina o clorciclicina;
- un sedante como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, p.ej. baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona ciclobenzaprina metocarbamol o orfenadrina;
- un antagonista de receptor de NMDA, p.ej. dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), cetamina, memantina, pirroloquinolina, quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorfiDex (marca comercial registrada), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, p.ej. ifenprodil, traxoprodil o (-)-(*R*)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- un alfa-adrenérgico, p.ej. doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinil o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, p.ej. desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, p.ej. carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicinina (NK), particularmente, un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, p.ej. alfa*R*,9*R*)-7-[3,5-bis(trifluorometil) bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6,13-diona (TAK-637), 5-[[(2*R*,3S)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2*S*,3*S*);
- un antagonista muscarínico, p.ej. oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, p.ej. celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de carbón, en particular paracetamol;
- un neuroléptico como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion (marca comercial registrada) o sarizotan;
- un agonista de receptor vaniloide (p.ej. resiniferatoxina) o antagonista (p.ej. capsazepina);
- un agonista o antagonista subtipo de canal de cationes potencial de receptor transitorio (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1);
- un beta-adrenérgico como propranolol;
- un anestésico local como mexiletina;
- un corticosteroide como dexametasona;
- un agonista o antagonista de receptor de 5-HT, particularmente un agonista 5-HT1B/1D como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista de receptor de 5-HT2A como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinemetanol (MDL-100907);
- un analgésico colinérgico (nicotínico) como isproniclina (TC-1734), (E)-*N*-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (*R*)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol (marca comercial registrada);
- un inhibidor de PDEV como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil) pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona, (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-

azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3- piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-[2-etoxi-5-(4- etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-*N*-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;

- un ligando alfa-2-delta como gabapentina, pregabalina, ácido 3-metilgabapentina, (3-(aminometil)-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolona (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1*R*,5*R*,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-((1-(aminometil)ciclohexil)metil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-((1H-tetrazol-5-il)metil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-(aminometil)-3,4- dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3-(aminometil)-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetiloctanoico;
- un cannabinoide;
- un antagonista de receptor (mGluR1) 1 subtipo glutamato metabotrópico;
- un inhibidor de la reabsorción de serotonina como sertralina, sertralina, metabolito demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina, (fluoxetina, metabolito de desmetilo), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramína, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, ericlamina y trazodona;
- un inhibidor de reabsorción de noradrenalina (norepinefrina), como maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, metabolito de bupropion, hidroxibuproprion, nomifensina y viloxazina (Vivalan (marca comercial registrada)), especialmente un inhibidor de reabsorción de noradrenalina selectivo como reboxetina en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor de reabsorción de serotonina-noradrenalina dual, como venlafaxín, metabolito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran y imipramina;
- un inhibidor de sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, *S*-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2*S*,5*Z*)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butol]tio]-5-cloro-3-piridinecarbonitrilo; 2-[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolol)butol]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2*S*,4*R*)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridincarbonitrilo, 2-[[(1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, *N*-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxamidina o disulfuro de guanidinoetilo;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa como donepezil;
- un antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) como *N*-[({2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbenzenosulfonamida o ácido 4-[(1*S*)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- un antagonista de leukotrieno B4 como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanecarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870;
- un inhibidor de 5-lipoxigenasa como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138) o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);
- un bloqueador del canal de sodio como lidocaína;
- un bloqueador de canal de calcio como ziconotida, zonisamida, mibefradil;
- un antagonista de 5-HT3 como ondansetrón;
- un fármaco de quimioterapia como oxaliplatino, 5-fluorouracilo, leucovorina, paclitaxel;
- un antagonista de péptido relacionado con gen de calcitonina (CGRP);
- un antagonista de bradiquinina (BK1 y BK2);
- un bloqueador del canal dependiente de sodio seleccionado por voltaje (Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8);
- un bloqueador de canal de calcio dependiente de voltaje (tipo N, tipo T);
- un antagonista de P2X (receptor ATP de tipo canal de ion);
- un antagonista de canal iónico sensible a ácido (ASIC1a, ASIC3);
- un anbtagonista de angiotensina AT2;
- un antagonista de receptor de quimioquina CCR2B;
- un inhibidor de catepsina (B, S, K);
- un agonista o antagonista de receptor sigma1;

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Dichas combinaciones ofrecen significativas ventajas, incluyendo la actividad sinérgica en terapia.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezclado convenientemente a temperatura ambiente y a presión atmosférica, se adapta generalmente para su administración oral, parenteral o recta y, como tal, puede presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, granulados, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o para infusión o supositorios. Las composiciones que se pueden administrar por vía oral son preferentes generalmente. Los

comprimidos y cápsulas para administración oral pueden presentarse en formas de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales, como agentes aglutinantes (p.ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil celulosa); cargas (p.ej., lactosa, celulosa microcristalina e hidrogen fosfato cálcico), lubricantes para formar comprimidos (p.ej., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (p.ej. almidón de patata o glicolato de almidón sódico); así como agentes de humectación aceptables (p.ej., lauril sulfato sódico). Se pueden revestir los comprimidos de acuerdo con los procedimientos perfectamente conocidos dentro de la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden presentarse por ejemplo en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires o pueden presentarse en forma de un producto deshidratado para su reconstitución con agua y otros vehículos adecuados antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, como agentes de suspensión (p.ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o acacia), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, p.ej., aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p.ej., p-hidroxibenzoatos de metillo o propilo o ácido sórbico) y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales de tampón y agentes edulcorantes, según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral pueden formularse convenientemente para proporcionar la liberación controlada del compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosis unitarias fluidas utilizando una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en la forma de dosis unitaria, p.ej., en ampollas o en una multi-dosis, utilizando una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina de la misma y un vehículo estéril, opcionalmente, añadiendo un conservante. Las composiciones pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el principio activo puede adoptar la forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, p.ej., agua desprovista de pirógenos estéril, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada puede o bien suspenderse o bien disolverse en el vehículo. Al preparar soluciones, se puede disolver el compuesto para inyección y esterilizarse por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuados y sellarlo. Ventajosamente, se disuelven en el vehículo adyuvantes como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponado. Para potenciar la estabilidad, se puede congelar la composición después de cargarla en el vial y separar el agua al vacío. Se prepararon suspensiones parenterales sustancialmente de la misma manera, a excepción de que se suspende el compuesto en el vehículo en lugar de disolverlo y que la esterilización no puede realizarse por filtración. Se puede esterilizar el compuesto exponiéndolo a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente de humectación en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Se pueden formular lociones con una base acuosa u oleosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Se pueden formular gotas con una base acuosa o no acuosa que comprenda también uno o más entre agentes de dispersión, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden contener asimismo un conservante.

Se puede formular también una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina del mismo en composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contengan bases para supositorios convencionales, como mantequilla de cacao y otros glicéridos.

Se puede formular asimismo una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina del mismo como preparaciones de liberación prolongada. Dichas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, se puede formular una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina de la misma con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Para administración nasal, se puede formular una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina de la misma como soluciones para administración mediante un dispositivo de dosis unitaria o dosificador o, alternativamente, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para su administración utilizando un dispositivo de administración adecuado. Se puede formular una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina de la misma para administración oral, bucal, parental, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), liberación prolongada o rectal o en una forma adecuada por inhalación o insuflación (ya sea por la boca o por la nariz). Se puede formular una sal del Compuesto A de la presente invención o una forma cristalina de la misma para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (p.ej., gotas para los ojos o para los oídos). Se pueden formular pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de un espesante adecuado y/o agentes de gelificación. Las pomadas, para administración en los ojos pueden fabricarse de forma esterilizada utilizando componentes esterilizados.

Cuando la composición farmacéutica se presenta en la forma de dosificación de una cápsula, puede contener la composición farmacéutica de la invención en forma de granulados o mezclas de polvos comprimidos o sin comprimir, etc. Las cápsulas pueden ir cubiertas con una cubierta dura o una cubierta blanda. Las cubiertas pueden fabricarse de gelatina pero sin limitarse a ella y, opcionalmente, pueden contener un plastificante como glicerina y sorbitol y un agente opacificante o un colorante.

Los procedimientos de administración de una composición farmacéutica para tratar enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2 en la presente invención no están limitados específicamente y pueden administrarse en distintas preparaciones dependiendo de la edad, el sexo y los síntomas del paciente. Entre las rutas para la administración de una composición farmacéutica adecuadas pueden incluirse, sin limitarse a ellas, administración oral, bucal y rectal. Si bien la forma de administración más adecuada en cada caso determinado dependerá del carácter y la gravedad de la afección que se vaya a tratar, siendo la ruta de administración preferente sobre todo de la presente invención la oral. Las dosificaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosis unitaria y prepararse a través de cualquiera de los procedimientos conocidos habitualmente en la técnica farmacéutica.

Una vez descrita la invención haciendo referencia a ciertas realizaciones preferentes, para las personas especializadas en la materia serán evidentes otras realizaciones teniendo en cuenta la memoria descriptiva. La invención se explicará además haciendo referencia a los ejemplos, que son simplemente ejemplos y no limitan en ningún caso la presente invención. Para las personas especializadas en la materia será evidente la posibilidad de introducir muchas modificaciones, tanto de los materiales como de los procedimientos, sin por ello alejarse del ámbito de la invención.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de referencia y a Ejemplos que no han de interpretarse como limitativos, sino simplemente ejemplos típicos.

Se puede preparar el Compuesto A aplicando cualquier procedimiento conocido dentro de la técnica (por ejemplo, bibliografía de patente 1, patente japonesa No. 4577534).

<u>Definiciones y abreviaturas</u>

Abreviaturas de disolvente y contra-ion:

AcN: Acetonitrilo
EtOH: Etanol
EtOAc: Acetato de etilo
IPA: Isopropanol
MeOH: Metanol
2-MeTHF: 2-Metiltetrahidrofurano
MTBE: Éter metil terc-butílico
TFA: Ácido tri-fluoroacético

Otras abreviaturas (por orden alfabético):

CDB: Calorimetría diferencial de barrido
DRX-P: Difracción de rayos X en polvo
EMCL: Cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas
EM: Espectroscopia de masas
FTIR: Espectrometría de infrarrojo por transformada de Fourier
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento
HR: Humedad relativa
PAF: Principio activo farmacéutico, es decir, ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3- carboxílico

ANÁLISIS

1. Difracción de rayos X de polvo

Se obtuvieron los patrones de DRX-P utilizando un ajuste de DRX-P de alto rendimiento de Crystallics T2. Se montaron las placas sobre un difractómetro GADDS de Bruker equipado con un detector de área Hi-Star. Se calibró la plataforma de DRX-P utilizando behenato de plata para los espacios-d largos y corundum para los espacios-d cortos.

Se llevó a cabo la recogida de datos a temperatura ambiente utilizando radiación monocromática Cu-Ka (alfa) en la región 2θ entre 1,5 º y 41,5 º, que es la parte más diferenciada del patrón de DRX-P. Se recogió el patrón de difracción de cada pozo en dos intervalos de 2θ (1,5 ° ≤ 2θ ≤ 21,5 ° para el primer marco y 19,5 ° ≤ 2θ ≤ 41,5 ° para el segundo) con un tiempo de exposición de 90 s para cada marco. No se aplicó ninguna sustracción del fondo o

suavizado de curva para los patrones de DRX-P.

El material vehículo utilizado durante el análisis de DRX-P fue transparente para rayos X y contribuyó tan solo ligeramente al fondo.

2. Difracción de rayos X de polvo de alta resolución:

Se recogieron los patrones de difracción de rayos X de polvo de alta resolución en el sistema D8 Advance en la geometría de Bragg-Brentano equipado con un detector en estado sólido LynxEye. La radiación utilizada para recoger los datos fue Cu-Kα1 (λ = 1,54056 Å) monocromatizado mediante cristal de germanio. Se recogieron los patrones en el intervalo de 4 a 41,5 ° 2θ, con una fase en el intervalo de 0,016 ° 2θ sin posterior procesamiento. Se tomaron todos los patrones a temperatura ambiente, aproximadamente 295 K. Se colocó el material en un capilar de vidrio de boro de 0,3 mm de diámetro.

En cuanto al experimento de humedad y temperatura variable, se utilizó la cámara ANSYCOT HT. Se colocó el material en un soporte de muestra fijo que se montó dentro de la cámara. Se aplicó la humedad localmente y se varió de 10 a 80 % (punto de condensación). La velocidad de variación de la temperatura fue 10°C/min.

3. Análisis térmico

Se obtuvieron las propiedades de fusión a partir de los termogramas CDB, se registró con un instrumento DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza). Se calibró el DSC822e en cuanto a la temperatura y la entalpía con una pequeña pieza de indio (p.f. = = 156,6 °C; ΔHf = 28,45 J.g-1). Se sellaron las muestras en bandejas de aluminio convencionales de 40 µl, se agujereó y se calentó en la CDB de 25 °C a 300 °C, a una velocidad de calentamiento 10 °C min^{-1}. Se utilizó Gas N_2 seco, un caudal de 50 ml min^{-1} para purgar el equipo de CDB durante la medición.

4. Análisis DVS

Se obtuvieron las isotermas de adsorción de muestras pequeñas utilizando un sistema DVS-1 de Surface Measurement Systems (Londres, UK) con una precisión de 0,1 µg. La humedad relativa ciclada entre 45 y 90 % de HR (adsorción), de 95 a 0 % HR (desorción) y de 0 a 45 % (adsorción) a una temperatura constante de 25 ºC con un tiempo de retención de 60 minutos por etapa (etapa de 10 % de humedad relativa). Al final del experimento DVS, se midió la muestra por DRX-P.

5. FTIR

Se registraron los espectros de FITR en un ThermoFischer Scientific FT-IR : Nicolet 6700. Se redondearon los valores registrados y por tanto deberán considerarse como aproximados.

6. RMN

Se utilizó espectroscopia de RMN ^1H en DMSO-d_6 para la caracterización de integridad del compuesto. Se registraron los espectros a temperatura ambiente en un instrumento de 500 mHz utilizando secuencias de pulso normales a no ser que se indique lo contrario, relativas a tetrametil silano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); se utilizan las abreviaturas convencionales: s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho, etc.

7. Procedimiento de análisis de HPLC

Se obtiene la pureza química con un sistema Agilent 1200 con Agilent 1100 API-ES MSD tipo VL aplicando las siguientes condiciones:

Columna: Waters Sunfire C18 (100 x 4,6 mm; 3,5 µm),
Eluyente: 0,1 % TFA/AcN = 35/65 - 5/95
Detección UV: 235 nm,
Detección EM: positivo
Caudal: 1 mL/min y
Temperatura de columna: 40 °C.

Se obtiene la pureza quiral mediante el sistema Agilent 1200 aplicando las siguientes condiciones;

Columna: Chiralpak AD-RH (4,6 mm x 150 mm 5um),
Eluyente: EtOH/H_2O/ácido etanosulfónico = 80/20/0,1
Detección: 235 nm,
Caudal: 0,5 ml/min y
Temperatura de columna: 40 °C.

Ejemplo 1 (Referencia)

Se pesaron el PAF (253 mg) y meglumina (166 mg) en un vial de 8 ml. A continuación, se agregó isopropanol (5 ml). La mezcla era turbia y en unos minutos tuvo lugar la precipitación. Se dejó en agitación la suspensión espesa durante 17 horas. A continuación, se separaron los sólidos de los líquidos por centrifugación. Se separó el líquido con una pipeta y se secaron los sólidos al vacío durante 24 horas. Se agregaron 500 µl de agua a los sólidos. Se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se separaron los sólidos del disolvente tras la centrifugación y la separación del agua con una pipeta y se secaron al vacío durante 24 horas para proporcionar la sal de meglumina (404 mg, 96 % de rendimiento).
RMN (Figura 1): RMN-^{1}H (DMSO-d_6) delta: 7,16 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,64 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,27-2,90 (m, 6H), 2,77-2,62 (m, 2H), 1,18 (s, 9H).
DRX-P (Figura 2): Picos principales en 2-Theta 4,6, 8,9, 10,1, 13,8, 16,0, 16,7, 17,3, 18,0, 19,5, 22,4 y 23,2 (°). Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
FTIR (Figura 3): 534, 549, 638, 647, 678, 765, 782, 852, 881, 929, 1033, 1053, 1089, 1115, 1139, 1174, 1338, 1356, 1377, 1477, 1560, 1649 y 2362 cm^{-1}. Cada pico tiene un margen de error de +/-2 cm^{-1}.
p.f. (Pico CDB): 186 °C

El análisis HPLC demostró que las purezas tanto química como quiral fueron ≥ 99,9 %.

El análisis DVS demostró que la absorción máxima de agua fue 2,0 % a 95 % HR. El patrón de DRX-P de la muestra tras la medición de DVS no cambió.

Se obtuvo también la sal de meglumina utilizando etanol en lugar de isopropanol.

Ejemplo 2 (Referencia)

Se realizaron mediciones de DRX-P de temperatura variable (TV-DRX-P) de la sal de meglumina a una temperatura de 25 °C a 160 °C (calentamiento) y a continuación descendida a 25 °C (refrigeración). La sal de meglumina permaneció inalterada a lo largo del ciclo de calefacción-refrigeración.

EJEMPLO 3 (Referencia)

Se realizaron mediciones de DRX-P de humedad variable (HV-DRX-P) de la sal de meglumina a una humedad de 60 a 80 % HR (1ª adsorción), de 80 a 10 % HR (desorción) y de 10 a 50 % HR (2ª adsorción). La sal de meglumina permaneció inalterada a lo largo del ciclo de adsorción- desorción-adsorción.

EJEMPLO 4 (Referencia)

Se realizaron los experimentos de la suspensión espesa de la sal de meglumina; se pesaron los materiales (15-30 mg) en viales de 1,8 ml, se cargaron con una barra de agitación y el disolvente (etano, acetato de etilo y n-heptano) y se introdujeron las suspensiones espesas a 25 ºC, con agitación. Al cabo de dos semanas, se sometieron las suspensiones espesas a centrifugación y se separó el líquido con una pipeta. Se extrajeron muestras de los sólidos “húmedas” para DRX-P. A continuación, se secó el resto de los sólidos a 200 mbares, a temperatura ambiente, durante 5 días y se analizaron todos los sólidos como “secos” por DRX-P.

Todos los sólidos “húmedos” y “secos” de la sal de meglumina fueron físicamente estables al cabo de 2 semanas en los tres disolventes.

Ejemplo 5

Se pesaron PAF (753 mg) e hidróxido potásico (161 mg) en un vial de 40 ml. Se disolvió el material tras la adición de una mezcla 50/50 (V/V) de agua/isopropanol (5 ml). Se dejó la solución en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ponerlo al vacío. Se evaporaron lentamente los disolventes. Se analizaron los sólidos por DRX-P. a continuación, se humedecieron los sólidos obtenidos con 200 µl de agua, se agitó durante 15 minutos y se colocó con vacío completo en condiciones ambiente para proporcionar la sal de potasio (822 mg, 92 % de rendimiento).
RMN (Figura 4): RMN-^{1}H (DMSO-d_6) delta: 7,32 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,89 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H).
DRX-P (Figura 5). Picos principales en 2-Theta 3,8, 11,4, 12,7, 14,7, 15,8, 16,5, 17,4, 18,9, 19,5 y 21,8 (°), Cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°).
FTIR (Figura 6): 480, 548, 581, 648, 669, 679, 708, 772, 848, 861, 882, 960, 1095, 1116, 1130, 1164, 1225, 1275, 1373, 1483, 1559, 1647, 2342 y 2361 cm^{-1}. Cada pico tiene un margen de error de +/- 2 cm^{-1}.
Pico CDB: 117 °C
El análisis HPLC demostró que las purezas tanto química como quiral fueron muy altas (≥ 99,9 %).

Se confirmó que la sal obtenida era un monohidrato de acuerdo con el procedimiento de Karl-Fischer

Ejemplo 6

Se evaluaron las estabilidades en estado sólido del siguiente modo: se colocaron viales de HPLC que contenían aproximadamente 5 mg de material en una cámara de clima a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Se analizaron las muestras por DRX-P y HPLC (pureza tanto química como quiral) en los puntos temporales de 1, 2, 3 y 4 semanas. Para cada semana se preparó un vial por separado.

La sal de meglumina permaneció física y químicamente estable dentro de este período. Su pureza enantiomérica siguió siendo ≥99,9 %.

Las purezas tanto química como enantiomérica de la sal de potasio fueron muy altas (≥99,9 %).

Ejemplo 7

Se realizó la evaluación de la solubilidad cuantitativa en el ácido libre, la sal de meglumina y la sal de potasio. Se llevaron a cabo las mediciones en tampón fosfato pH 6,8 (0,05 M) y agua.

Se cargó un vial de tampón de rosca de 1,8 ml normal con el material, cada uno de los disolventes (medio) y una barra de agitación magnética. A continuación se cerraron los viales y se equilibraron a temperatura ambiente durante 24 horas al mismo tiempo que se agitaba.

Se recuperó la parte líquida con una jeringuilla y se filtró (filtro de 0,5 micrómetros); se diluyeron las aguas madre aisladas en dos diluciones seleccionadas de acuerdo con la curva de calibración. Se determinaron las cantidades de PAF en las soluciones diluidas por análisis de HPLC (DAD). Se obtuvo la curva de calibración de las dos soluciones de PAF preparadas independientemente en 50 % agua/50 % acetonitrilo.

En la Figura 7 más adelante se presentan los valores de solubilidad. La solubilidad de las sales de la presente invención es mucho más alta que la del ácido libre.

Ejemplo 8

Se llevaron a cabo los experimentos de disolución intrínseca en el ácido libre, la sal de meglumina y la sal de potasio. Se llevaron a cabo las mediciones en un tampón fosfato pH 6,8 (0,05 M) y agua.

La prensa utilizada para la preparación de comprimidos para las medidas de la velocidad de disolución intrínseca fue un sistema de compresión mini-IDR (pION/Heath Scientific). Se prensaron aproximadamente 11 mg de material en el agujero cilíndrico de un troquel de acero inoxidable pasivado, contra una superficie plana uniforme, con un área de exposición de 0,072 cm^2. La presión aplicada fue aproximadamente 50 bares durante 3-5 min. Se insertó el troquel de muestra en un vehículo de disco rotatorio de Teflón cilíndrico que contenía una barra de agitación magnética incorporada en su base. Se colocó el conjunto de troquel/agitador en un vial de vidrio de fondo plano, listo para el análisis de disolución.

Se midió la velocidad de disolución en 20 ml de disolvente (medio) y la longitud de trayecto del medidor de UV fue 2 mm. La velocidad de agitación aplicada durante la medición fue 100 rpm. Se realizaron las mediciones a 20 °C.

En la Figura 8, se muestran las concentraciones frente al tiempo de todos los sólidos medidos en el tampón de pH 6,8.

La concentración del ácido libre al cabo de una hora alcanzó 27 µg/ml. La concentración aumentó linealmente dentro del intervalo de tiempo de la medición.

La concentración de la sal de meglumina aumentó linealmente en los primeros 45 minutos y alcanzó un nivel estable a aproximadamente 250 µg/ml. El nivel estable se atribuye a la disolución de todo el comprimido con lo cual la concentración permanece sin cambios.

La concentración de la sal de potasio alcanzó un valor de 370 µg/ml, en 15 min (disolución de todo el comprimido).

En la Figura 9, se muestran las concentraciones frente al tiempo de todos los sólidos medidos en agua.

La disolución del ácido libre es muy deficiente con una concentración de aproximadamente 1 µg/ml al cabo de una hora.

La concentración de la sal de meglumina aumentó rápidamente en los primeros 9 minutos alcanzando un valor de aproximadamente 210 µg/ml y a continuación, disminuyó la velocidad de disolución. La concentración alcanzó finalmente un valor de 250 µg/ml, en aproximadamente 1 h 25 min. A continuación, no se observaron cambios en la concentración. El nivel estable se atribuye a la disolución de todo el comprimido con lo cual la concentración permanece sin cambios.

La concentración de la sal de potasio alcanzó 400 µg/ml, en 5 min (se disolvió todo el comprimido).

La sal de meglumina y la sal de potasio son mucho mejores que el ácido libre en la velocidad de disolución intrínseca. Especialmente, la sal de potasio se disolvió la más rápida en todos los casos.

Ejemplo 9 (referencia)

Se cargaron PAF (2,0 g) y meglumina (1,17 g, 1,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se cargó MeOH (30 ml) y se calentó la mezcla resultante a 50 °C utilizando un manto calefactor para que la muestra formara una solución transparente. Se agregó MTBE (30 ml) a esta solución mediante una jeringuilla, dando como resultado una suspensión espesa. Se enfrió la suspensión espesa a temperatura ambiente (aproximadamente 20 ºC) y se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión espesa y se secó el primer sólido filtrado al vacío a temperatura ambiente para proporcionar la sal de meglumina (2,443 g, 77 % de rendimiento).
RMN-^{1}H (CD_3OD): delta: 7,38 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,82 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 3H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).
DRX-P: el patrón de difracción de rayos X de polvo fue idéntico al del producto del ejemplo 1.
p.f. (Pico CDB): 187,1 °C
% Área HPLC (Pureza química): ≥ 99,9 %
% Área HPLC (Pureza quiral): ≥ 99,9 %

Ejemplo 10

Se cargó PAF (2,0 g) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se agregó 2-MeTHF (20,0 ml) para disolver el sólido. Se agregó una solución de 2,0 M de hidróxido potásico en MeOH (3,0 ml) a la solución de 2-Me-THF y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 5 minutos. Se evaporó la solución a sequedad en un rotavapor. A continuación, se agregó MTBE (40 ml) de tal manera que se disolviera la materia seca y se evaporó la solución a sequedad. Se repitieron tres veces la adición de MTBE y la evaporación a sequedad para asegurar una completa separación de MeOH. Se disolvió el residuo de espuma en 2-MeTHF (8 ml) en un matraz de fondo redondo y se calentó la solución a 50 ºC utilizando un manto calentado. A continuación, se agregó un total de 160 ml de n-heptano en 5 porciones, tal como se describe a continuación.

1. Se agregaron 10 ml de n-heptano como primera porción. En este punto, se agregaron aproximadamente 5 mg de cristal de siembra de la sal de potasio a la solución. Estas siembras permanecieron sin disolver. Se observó que se iniciaba la precipitación antes de la siembra en los lados del matraz de fondo redondo posiblemente debido a la evaporación del disolvente.
2. Se agregaron 10 ml más de n-heptano. La precipitación progresó rápidamente y tuvo como resultado una suspensión espesa.
3. Se agregó una tercera porción de n-heptano (20 ml) de tal manera que se pudiera agitar la suspensión.
4. Se agregó una cuarta porción de n-heptano (80 ml) y se inició la refrigeración a una velocidad de 20 °C/h a temperatura ambiente.
5. Cuando se alcanzó la temperatura de la suspensión espesa a la temperatura ambiente, se agregó una quinta porción de n-heptano (40 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

Se repartió una muestra en partes alícuotas a partir de la suspensión espesa, se filtró y se analizó por DRX-P. La DRX-P de la muestra indicó una escasa cristalinidad y la probable presencia de cierta forma anhidra. Se agregó cristal de siembra de la sal de potasio (100,7 mg, 5 % en peso; patrón de DRX-P idéntico al del ejemplo 5) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se repartió en partes alícuotas una muestra al día siguiente y se analizó por DRX-P. La DRX-P no presentó ninguna mejora en la cristalinidad. Se esgrimió la hipótesis de que la formación del hidrato se inhibe por la falta de humedad para la formación de hidrato. Siendo así, se agregaron 80 µl de agua (4,0 %) a la suspensión espesa y se agitó la mezcla durante toda la noche. La DRX-P de una parte alícuota al día siguiente estuvo en consonancia con una muestra auténtica. Se filtró la reacción y se secó al vacío para dar la sal de potasio (2,322 g, 98,7 %) como un sólido blanco.
RMN: El espectro de RMN-^{1}H fue idéntico al del producto del ejemplo 5.
DRX-P: El patrón de difracción de rayos X de polvo fue idéntico al del producto del ejemplo 5.
p.f. (Pico CDB): 291,3 °C.
% Área HPLC (Pureza química): ≥ 99,9 %
% Área HPLC (Pureza quiral): ≥ 99,9 %

Ejemplo 11

Se estableció la formación de sal siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10. Se cargó PAF (2,0 g) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se agregó 2-MeTHF (20,0 ml) para disolver el sólido. Se agregó una solución de hidróxido potásico 2,0 m en MeOH (3,0 ml) y se agito la mezcla resultante durante aproximadamente 5 minutos. Se evaporó el disolvente a sequedad a un rotavapor. Se agregó MTBE (40 ml) y se rotaevaporó a sequedad. Se repitieron la adición de MTBE y la rotaevaporación a sequedad tres veces para asegurar la completa separación de MeOH. Se disolvió el residuo de espuma en 2-MeTHF (8 ml) en un matraz de

fondo redondo y se calentó la solución a 50 º utilizando un manto calentado. A continuación, se añadió un total de 160 ml de n-heptano en 5 porciones tal como se describe a continuación.

1. Se agregaron 5,0 ml de n-heptano como primera porción. Se sembró la solución en este punto con un cristal de sal de potasio. Se disolvió el cristal de siembra, a simple vista. No se observó precipitación.
2. Al cabo de 5 minutos, se agregaron 5,0 ml más de n-heptano. La solución quedó turbia.
3. Empezó a producirse la precipitación gradualmente. Se agregaron 5,0 ml de porción de n-heptano cada 5 minutos hasta introducir un total de 40 ml.
4. Se agregaron 80 ml de n-heptano en porciones de 20 ml durante un período de 20 min. Se enfrió la suspensión espesa a temperatura ambiente.
5. Se agregaron 40 ml de n-heptano después de enfriar la suspensión espesa a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente.

Se repartió una muestra en partes alícuotas, se filtró y se analizó por DRX-P. La DRX-P de la muestra estuvo en consonancia con una muestra auténtica. Se filtró la reacción y se secó al vacío para dar la sal de potasio (2.198 g, 97.4%) como un sólido blanco.
RMN: El espectro de RMN-^{1}H fue idéntico al del producto del ejemplo 5.
DRX-P: El patrón de difracción de rayos X de polvo fue idéntico al del producto del ejemplo 5.
p.f. (Pico CDB): 291,4 °C
% Área HPLC % (Pureza química): ≥ 99,9 %
% Área HPLC (Pureza quiral): ≥ 99,9 %

Ejemplo 12

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en perros sabuesos.

(Procedimiento)

Se administró a perros sabuesos macho una dosis oral única de los artículos de ensayo con una formulación de cápsula de gelatina a una dosis de 5 mg/kg. Se calculó el peso real de los artículos de ensayo en la cápsula de gelatina para su administración para cada animal sobre la base del peso del cuerpo medido inmediatamente antes de la administración.

Tras la dosificación, se recogió sangre de la vena yugular externa de los animales 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 216, 288 y 360 horas después de la administración. Se recoge aproximadamente 1 ml de sangre en tubos que contienen heparina-Na.

El día de la administración, se proporcionó alimento a los animales, transcurridas 6 horas desde la recogida de muestras de sangre.

Se determinaron las concentraciones de fármaco en el plasma de los perros a través de procedimientos de ensayo bioanalíticos validados. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos con un análisis no compartimental.

(Resultado)

La Figura 10 presenta la media de las concentraciones en plasma a lo largo del tiempo tras la administración oral de formulaciones en cápsula de PAF (ácido libre), sal de potasio y sal de meglumina a perros sabueso macho. La concentración en plasma aumentó rápidamente tras la dosis oral de sal de potasio y sal de meglumina en comparación con PAF.

Tal como se muestra en la Tabla I, los valores C_{max} y $AUC_{0\text{-}24h}$ aumentaron tras la administración de sal de potasio y sal de meglumina en comparación con PAF.

Se identificaron las características únicas de la sal de potasio y la sal de meglumina en estudios farmacocinéticos en perros.

Tabla 1

	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/ml)
Ácido libre	19.700	287.000
Sal K	28.200	436.000
Sal de meglumina	28.200	381.000

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de una sal de potasio de ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico que se **caracteriza por** un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRX-P) obtenido por radiación con Cu-Ka que incluye los picos principales en 2-Theta 4,6, 8,9, 10,1, 13,8, 16,0, 16,7, 17,3, 18,0, 19,5, 22,4 y 23,2 (°) y cada pico tiene un margen de error de +/- 0,2 (°), en la que la sal de potasio es monohidrato.

2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad de la forma cristalina de una sal de potasio tal como se define en una cualquiera de la reivindicación 1.

3. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, en el que el procedimiento comprende una etapa de combinar la forma cristalina de una sal de potasio tal como se define en la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. El procedimiento de preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el procedimiento comprende la combinación de la forma cristalina de una sal de potasio tal como se define en la reivindicación 1 y al menos un vehículo; y someter la combinación a triturado o molienda, tamizado, mezclado, secado o granulación.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el procedimiento comprende además la compresión de la composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida.

6. El procedimiento de preparación de la forma cristalina de una sal de potasio tal como se define en la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende menos de 1,5 equivalentes molares de contenido en agua en la mezcla de disolventes de cristalización frente al ácido (S)-6-cloro-7-(1,1-dimetiletil)-2-trifluorometil-2H-1-benzopiran-3-carboxílico libre.

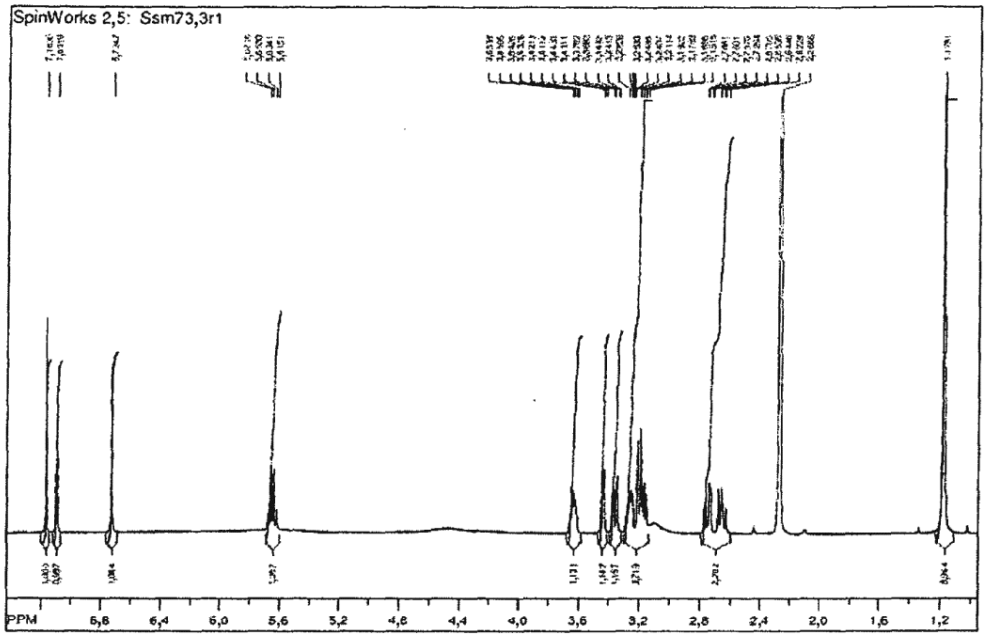
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el contenido en agua se selecciona del grupo que consiste en

a) de 1 a 1,5 equivalentes molares,
b) de 1 a 1,2 equivalentes molares,
c) de 1 a 1,1 equivalentes molares y
d) de 1 a 1,05 equivalentes molares.

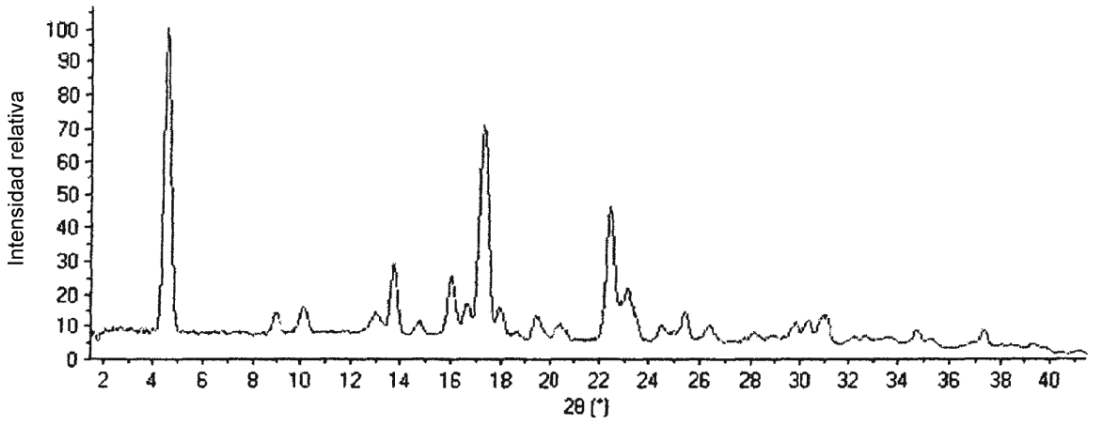
8. Un uso de una composición farmacéutica, tal como se define en la reivindicación 2 para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir a un paciente que padece una enfermedad mediada por ciclooxigenasa-2.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la enfermedad es una o más enfermedades seleccionada del grupo que consiste en inflamación, dolor, cáncer, fiebre, osteoartritis, artritis reumatoide, migraña, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, asma, lupus y psoriasis, dismenorrea, parto prematuro, glaucoma, gota, espondilitis anquilosante, bursitis, quemadura por calor, esguince y contusión.

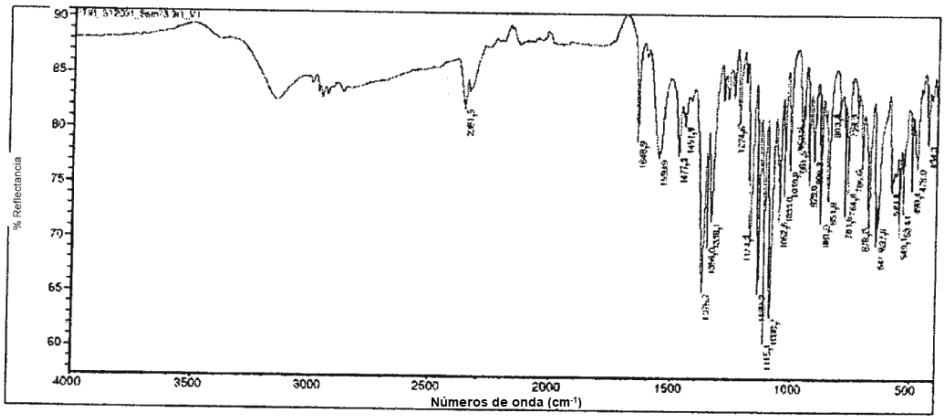
{Fig. 1}


SpinWorks 2,5: Ssm73,3r1
PPM
6,8
6,4
6,0
5,6
5,2
4,8
4,4
4,0
3,6
3,2
2,8
2,4
2,0
1,6
1,2

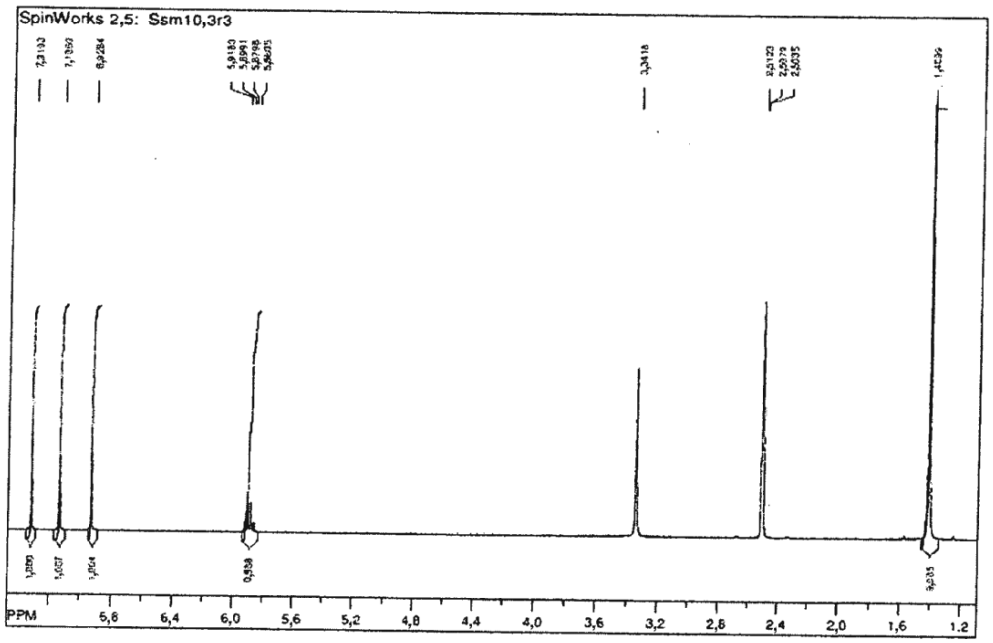
{Fig. 2}


Intensidad relativa
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
2θ (°)

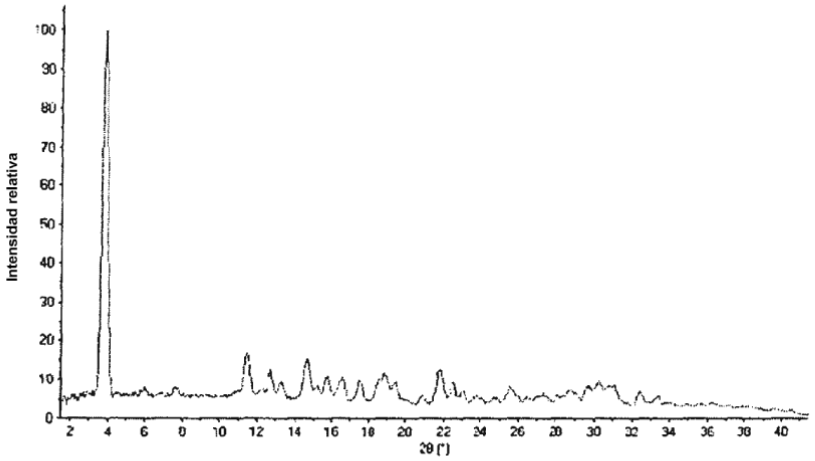
{Fig. 3}


% Reflectancia
Números de onda (cm-1)

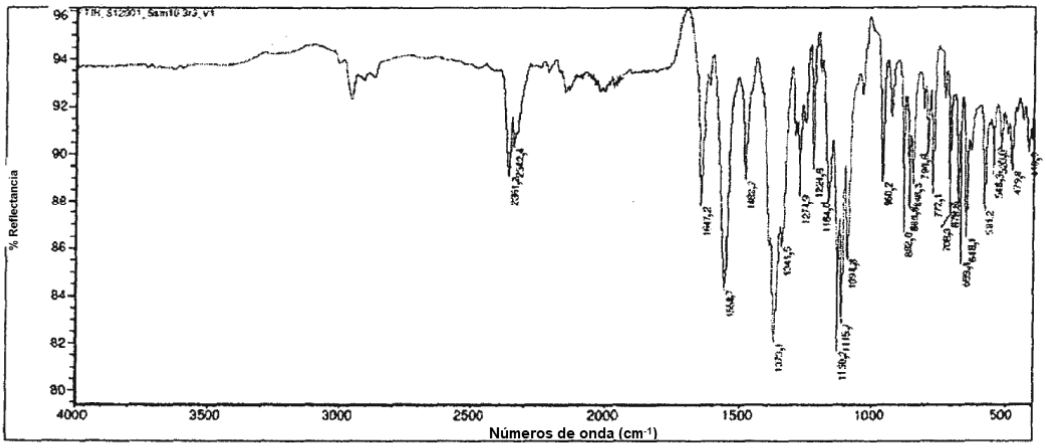
{Fig. 4}


SpinWorks 2,5: Ssm10,3r3
PPM

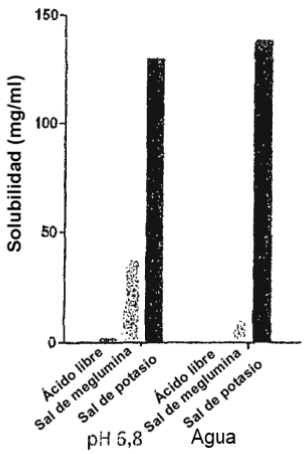
{Fig. 5}



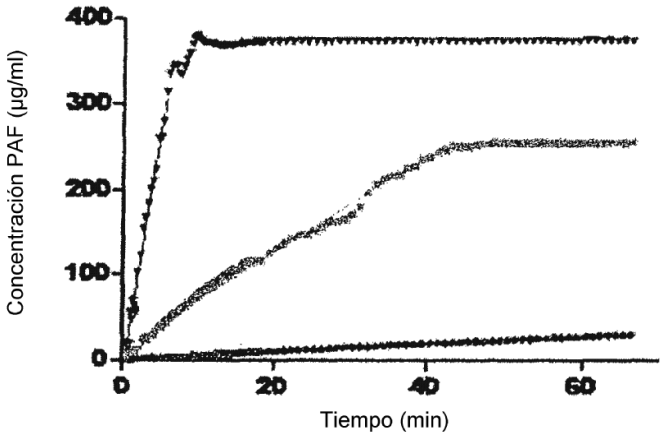
{Fig. 6}



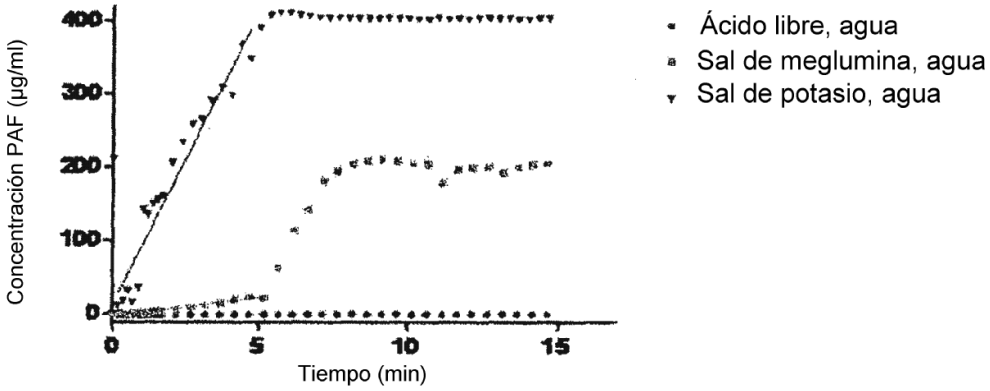
{Fig. 7}



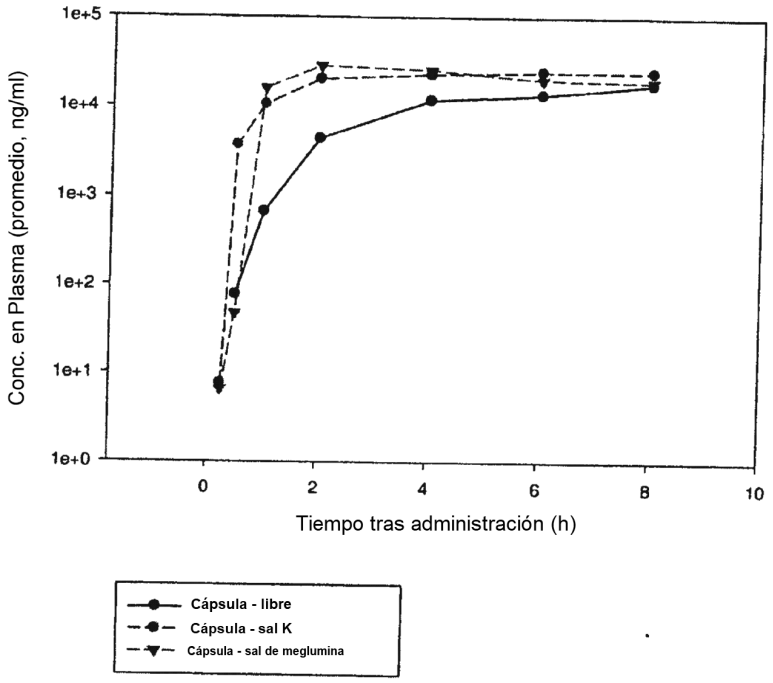
{Fig. 8}


Concentración PAF (µg/ml)
400
300
200
100
0
0
20
40
60
Tiempo (min)
Ácido libre, pH 6,8
Sal de meglumina, pH 6,8
Sal de potasio, pH 6,8

{Fig. 9}


Concentración PAF (µg/ml)
400
300
200
100
0
0
5
10
15
Tiempo (min)
Ácido libre, agua
Sal de meglumina, agua
Sal de potasio, agua

{Fig. 10}


1e+5
1e+4
1e+3
1e+2
1e+1
1e+0
Conc. en Plasma (promedio, ng/ml)
0
2
4
6
8
10
Tiempo tras administración (h)
Cápsula - libre
Cápsula - sal K
Cápsula - sal de meglumina