

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 844**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/EP2013/056867**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13149987**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13714618 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2833864**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden antagonistas de CCR3**

30 Prioridad:

04.04.2012 EP 12163078

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

06.06.2019

73 Titular/es:

**ALKAHEST, INC. (100.0%)
125 Shoreway Road, Suite D
San Carlos, CA 94070, US**

72 Inventor/es:

**FETSCHER, ALFRED y
SCHER, JOCHEN MATTHIAS**

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

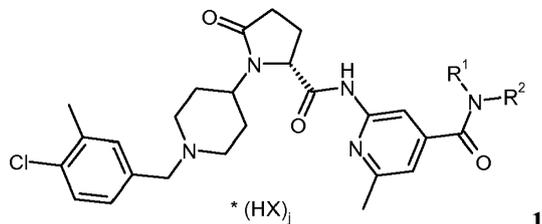
ES 2 715 844 T3

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

Formulaciones farmacéuticas que comprenden antagonistas de CCR3.

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula 1



5 en la que

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato

j es 1 o 2.

10 procesos para la preparación de las mismas, y su uso para tratar enfermedades relacionadas con el receptor CCR3.

Antecedentes de la invención

15 Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas, de peso molecular 6-15 kDa, que son liberadas por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998); Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997); Lloyd, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 3, 443-448 (2003); Murray, *Current Drug Targets.*, 7, 579-588 (2006); Smit, *Eur J Pharmacol.*, 533,277-88 (2006)

20 Existen dos clases principales de quimioquinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un solo aminoácido (CXC) o son adyacentes (CC). Las quimioquinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-8), la proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP2) y la proteína de actividad estimuladora del crecimiento del melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para los neutrófilos y los linfocitos T, mientras que las quimioquinas CC, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1, las proteínas quimiotácticas de los monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1, -2 y -3) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, mastocitos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimioquinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimioquinas C) y fractalina (una quimioquina CXXXC) que no caen en ninguna de las principales subfamilias de quimioquinas.

25 Las quimioquinas se unen a receptores específicos de la superficie celular pertenecientes a la familia de proteínas del dominio de la membrana siete acopladas a proteínas G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994); Murphy, *Pharmacol Rev.*, 54 (2):227-229 (2002); Allen, *Annu. Rev. Immunol.*, 25, 787-820 (2007)) que se denominan "receptores de quimioquinas". Al unirse a sus ligandos afines, los receptores de quimioquinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular, activación de las proteínas G, cambios en la forma celular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación, promoción de la migración celular, supervivencia y proliferación. Hay al menos once receptores de quimioquinas humanas que se unen o responden a las quimioquinas CC con los siguientes patrones característicos: CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, et al., *Cell*, 72, 415-425 (1993), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 2752-2756 (1994), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 16491-16494 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1] (Power et al., *J. Biol. Chem.*, 270, 19495-19500 (1995), Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998)); CCR-5 (o "CKR-5"OR"CCCKR-5") [MIP-1a, RANTES, MIP-1p] (Sanson, et al., *Biochemistry*, 35, 3362-3367 (1996)); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba et al., *J. Biol. Chem.*, 272, 14893-14898 (1997)); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie et al., *J. Leukoc. Biol.* 62, 634-644 (1997)); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [1-309, TARC, MIP-1p] (Napolitano et al., *J. Immunol.*, 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., *Eur. J. Immunol.*, 28, 582-588 (1998)); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini et al., *DNA and Cell Biol.*, 16, 1249-1256 (1997)); y CCR31 (o "CKR-11" o "CC-CKR-11") [MCP-1, MCP-2, MCP-4](Schweickart et al., *J Biol Chem*, 275 9550-9556 (2000)).

Además de los receptores de quimioquinas de mamíferos, los receptores señuelo CCX-CKR, D6 y DARC/Duffy, así como las proteínas expresadas por citomegalovirus de mamíferos, virus del herpes y virus de la viruela, exhiben propiedades de unión de los receptores de quimioquinas (revisado por Wells and Schwartz, *Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748 (1997); Comerford, *Bioessays.*, 29 (3): 237-47 (2007)). Las quimioquinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden causar una rápida movilización de calcio a través de estos receptores codificados por virus. La expresión del receptor puede ser permisiva para la infección al permitir la subversión de la vigilancia normal del sistema inmunitario y la respuesta a la infección. Adicionalmente, los receptores de quimioquinas humanas, tales como CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como correceptores para la infección de células de mamíferos por microbios como con, por ejemplo, los virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Los receptores de quimioquinas han sido implicados como importantes mediadores de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunorreguladoras, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide, la enfermedad de Grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la aterosclerosis. Por ejemplo, el receptor de quimioquinas CCR3 se expresa entre otros en eosinófilos, basófilos, células TH2, macrófagos alveolares, mastocitos, células epiteliales, células de microglía, astrocitos y fibroblastos. CCR3 desempeña un papel fundamental en la atracción de eosinófilos a sitios de inflamación alérgica y en la activación subsecuente de estas células. Los ligandos de quimioquinas para CCR3 inducen un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular, un mayor intercambio de GTP de proteínas G, un aumento de la fosforilación de ERK, una mayor internalización del receptor, un cambio en la forma de los eosinófilos, un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular, una desgranulación celular y la promoción de la migración. Por consiguiente, los agentes que inhiben los receptores de quimioquinas serían útiles en tales trastornos y enfermedades. Además, los agentes que inhiben los receptores de quimioquinas también serían útiles en enfermedades infecciosas tal como el bloqueo de la infección de las células que expresan CCR3 por el VIH o en la prevención de la manipulación de respuestas celulares inmunes por virus como los citomegalovirus.

Por lo tanto, CCR3 es un objetivo importante y es probable que el antagonismo de CCR3 sea efectivo en el tratamiento de trastornos y enfermedades inflamatorias, eosinofílicas, inmunorreguladoras e infecciosas (Wegmann, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 36 (1): 61-67 (2007); Fryer *J Clin Invest.*, 116 (1): 228-236 (2006); De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9 (4): 516-524 (2006)

Se ha encontrado y divulgado en el documento WO 2010 115836 que las piperidinas sustituidas de fórmula 1 son altamente adecuadas como antagonistas de CCR3, que tienen menos efectos colaterales, por ejemplo inhibición de la norepinefrina (NET), dopamina (DAT) o transportadores de la recaptación de serotonina (5-HTT) según lo descrito por Watson PS, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21):5695-5699 (2006), o inhibición de 5HT2A, 5HT2C o receptores de dopamina D2 según lo descrito por De Lucca, *J Med Chem.*, 48 (6): 2194-2211 (2005), o la inhibición del canal hERG según lo descrito por De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9 (4) : 516-524 (2006), o inhibición del receptor adrenérgico alfa1B.

Por lo tanto, estos compuestos de fórmula 1 podrían usarse como un medicamento en formulaciones farmacéuticas similares a las conocidas de la técnica anterior (List et al., *Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*, 4.Auflage, p70ff).

A partir de los experimentos iniciales de estabilidad con los compuestos, se hizo evidente que la sustancia fármaco requerirá efectos estabilizadores debido al proceso de fabricación y/o los ingredientes de la formulación para permitir una estabilidad suficiente bajo condiciones estándar para medicamentos de acuerdo con las regulaciones de las Autoridades de Registro de Fármacos. Además, los procesos de fabricación estándar ampliamente utilizados, como la compresión directa o la granulación acuosa, no podrían aplicarse al compuesto, debido a las características físicas de la sustancia fármaco, tal como la densidad a granel o derivación del factor de Hausner, la carga electrostática y las propiedades adhesivas de la superficie. Estas características pueden influir significativamente en características clave tales como la fluidez y la compresibilidad, que son importantes para el procesamiento de la sustancia farmacéutica con el fin de fabricar una forma de dosificación farmacéutica.

Tabla 1: Factor de Hausner y propiedades de flujo correspondientes

Factor de Hausner	Propiedades de flujo
1,05- 1,18	Excelente
1,14- 1,19	Buena
1,22- 1,27	Aceptable

(continuación)

Factor de Hausner	Propiedades de flujo
1,30- 1,54	Mala
1,49- 1,61	Muy mala
> 1,67	Sin flujo

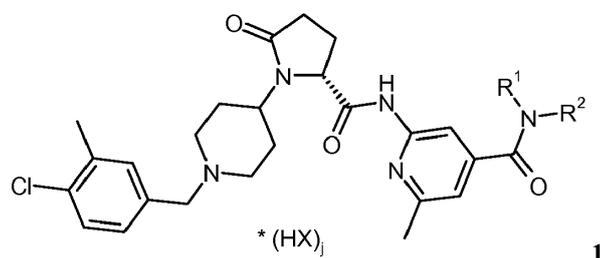
5 El factor de Hausner es la relación de volumen a granel con respecto al volumen compactado, calculada por la fórmula densidad a granel/densidad captada. La densidad aparente se mide de acuerdo con la Ph. Eur. 2.9.15 (Farmacopea Europea, 4. Ed.) como densidad vertida. La densidad captada se mide de acuerdo con Ph. Eur. 2.9.15 (véase también Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Libro de texto de Tecnología farmacéutica], Verlag Chemie, 5ª edición, página 148). El factor Hausner es una medida de la fluidez/compresibilidad de los polvos e idealmente, debería estar cerca de 1.

10 Por lo tanto, los expertos en la técnica habrían esperado la necesidad de encontrar una formulación farmacéutica nueva e inventiva para los compuestos de fórmula 1, para prevenir la degradación de la sustancia fármaco en la formulación, especialmente la escisión hidrolítica que puede ser causada por la humedad del aire y el contenido de agua de los excipientes farmacéuticos estándar.

Descripción detallada de la invención

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

15 Un primer objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene compuestos de fórmula 1



en la que

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆;

20 X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato

J es 1 o 2;

un primer diluyente, un segundo diluyente, un desintegrante, un lubricante y opcionalmente un aglutinante, en el que la composición farmacéutica comprende

10-90 % de ingrediente activo

25 5-70 % de primer diluyente,

5-30 % de segundo diluyente,

0-30 % de aglutinante,

1-12 % de desintegrante, y

0.1-3 % de lubricante,

30 en la que el primer y segundo diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en polvo de celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol,

en la que al menos uno del primer y segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico anhidro, y

en la que la composición farmacéutica está en la forma de dosificación de un comprimido recubierto con película que comprende 2-4% de recubrimiento de película.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene compuestos de fórmula 1 en la que

5 R¹ es H, alquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato

J es 1 o 2.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene compuestos de fórmula 1 en la que

10 R¹ es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;

R² es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferiblemente cloruro;

j es 1 o 2, preferiblemente 2.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene compuestos de fórmula 1 en la que

15 R¹ es H, Metilo, Etilo, Propilo, Butilo;

R² es H, Metilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferiblemente cloruro;

j es 1 o 2, preferiblemente 2.

Se prefiere una composición farmacéutica que contiene compuestos de fórmula 1 en la que

20 R¹ es H, Metilo;

R² es H, Metilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, preferiblemente cloruro;

j es 1 o 2, preferiblemente 2.

25 Se prefiere una composición farmacéutica que contiene los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de acuerdo con la tabla a continuación como un clorhidrato. Adicionalmente, se prefiere una composición farmacéutica que contiene los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 de acuerdo con la siguiente tabla como un diclorhidrato.

La composición farmacéutica de la invención está en la forma de dosificación de un comprimido recubierto con película que comprende 2-4 % de recubrimiento de película.

Términos usados y definiciones

30 El término "aproximadamente" significa un 5 % más o menos del valor especificado. Por lo tanto, aproximadamente 100 minutos también se pueden leer de 95 a 105 minutos.

35 Los términos no definidos específicamente en la presente memoria deben tener los significados que les daría un experto en la técnica a la luz de la divulgación y el contexto. Sin embargo, tal como se utiliza en la especificación, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones. En los grupos, radicales o fracciones definidas a continuación, el número de átomos de carbono a menudo se especifica antes del grupo, por ejemplo, C₁₋₆ alquilo significa un grupo alquilo o radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el primer subgrupo nombrado es el punto de unión radical, por ejemplo, el sustituyente "C1-3- alquil-arilo" significa un grupo arilo que está unido a un grupo C₁₋₃-alquilo, el último de los cuales está vinculado al núcleo o al grupo al que se une el sustituyente.

40 En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como una fórmula en caso de cualquier discrepancia, la fórmula prevalecerá. Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que está conectado a la molécula núcleo como se define.

A menos que se indique específicamente, a lo largo de la especificación y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado deberá abarcar los tautómeros y todos los estereoisómeros, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereoisómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como por ejemplo hidratos incluyendo solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical de hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de carbono.

Por ejemplo el término alquilo C₁₋₅ abarca los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

El término "haloalquilo C_{1-n}", en el que n es un entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical de hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado entre flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, particularmente de manera preferible flúor. Los ejemplos incluyen: CH₂F, CHF₂, CF₃.

El término "cicloalquilo C_{3-n}", en el que n es un entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical de hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Formas de dosificación/ingredientes

Se divulgan composiciones farmacéuticas sólidas listas para usar/ingerir hechas de un compuesto de fórmula 1 que comprenden polvos, gránulos, pellas, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas. En detalle:

• Las formulaciones en **cápsulas** comprenden el intermedio en polvo de un compuesto de fórmula 1, una mezcla intermedia que comprende el intermedio en polvo, pellas o gránulos obtenidos por granulación convencional en húmedo, en seco o en estado fundido, o extrusión en estado fundido o secado por aspersión de una mezcla intermedia adecuada, rellenas en cápsulas convencionales, por ejemplo gelatina dura o cápsulas de HPMC.

• Las formulaciones en **cápsulas** anteriores también pueden comprender el intermedio en polvo de un compuesto de fórmula 1 en una forma compacta.

• Las formulaciones en **cápsulas** comprenden el compuesto de fórmula 1 suspendido o diluido en un líquido o mezcla de líquidos.

• Las formulaciones en **comprimidos** de acuerdo con la invención comprenden tales comprimidos obtenidos por compresión directa de una mezcla final adecuada o mediante la formación de comprimidos de pellas o gránulos obtenidos por granulación convencional en húmedo, en seco o en estado fundido o extrusión en estado fundido o secado por aspersión de una mezcla intermedia adecuada.

También se divulga una forma de dosificación en la que se agrega un agente de ajuste o de taponamiento de pH para mejorar la estabilidad del ingrediente activo. El agente de ajuste/taponamiento del pH puede ser un aminoácido básico, que tiene un grupo amino y características alcalinas (punto isoeléctrico, pI: 7.59-10.76), tal como por ejemplo L-arginina, L-lisina o L-histidina. El agente de ajuste/taponamiento del pH también puede ser un alcohol de azúcar básico, como la meglumina. Un agente de ajuste de pH de ejemplo es meglumina o L-arginina. La L-arginina y la meglumina tienen un efecto estabilizante adecuado particular en las composiciones divulgadas en el presente documento, por ejemplo al suprimir la degradación química de los compuestos de fórmula 1.

Se describe una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma de dosificación sólida oral, particularmente un comprimido) que comprende un compuesto de fórmula 1 y L-arginina o meglumina para estabilizar la composición, particularmente contra la degradación química; así como uno o más excipientes farmacéuticos.

De manera adecuada, los excipientes farmacéuticos utilizados en esta invención son materiales convencionales tales como celulosa y sus derivados, D-manitol, fosfato de calcio dibásico, almidón de maíz, almidón pregelatinizado como agente de relleno, copovidona como aglutinante, crospovidona como desintegrante, estearato de magnesio como lubricante, sílice coloidal anhidra como agente deslizante, hipromelosa, alcohol polivinílico como agentes de recubrimiento de película, polietilenglicol como un plastificante, dióxido de titanio, rojo/amarillo de óxido de hierro como pigmento y talco, etc.

En detalle, los excipientes farmacéuticos de las composiciones de la invención son un primer y segundo diluyentes, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante; un desintegrante adicional y un deslizante adicional son una opción adicional.

- 5 • Los diluyentes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son polvo de celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol. Entre esos diluyentes, el fosfato de calcio dibásico anhidro es uno del primer y segundo diluyente de las composiciones de la invención.
- Un diluyente preferido como el segundo diluyente es el diluyente de fosfato de calcio dibásico anhidro mencionado anteriormente.
- 10 • Los lubricantes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio. El lubricante preferido es el estearato de magnesio.
- Los aglutinantes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son la copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado, ácido esteárico-palmítico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), siendo preferible la copovidona y el almidón pregelatinizado. Los aglutinantes mencionados anteriormente, almidón pregelatinizado y L-HPC muestran propiedades adicionales de diluyente y desintegrante y también pueden usarse como el segundo diluyente o desintegrante.
- 15
- Los desintegrantes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención son almidón de maíz, crospovidona, polacrilina potásica, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) o almidón pregelatinizado; preferiblemente croscarmelosa de sodio.
- 20
- Como un deslizante opcional se puede usar dióxido de silicio coloidal.

Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden (% en peso).

10-90 %	Ingrediente activo
5-70 %	diluyente 1,
5-30 %	diluyente 2,
0-30 %	aglutinante,
1-12 %	desintegrante, y
0,1-3 %	lubricante

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen 10-90 % de ingrediente activo, preferiblemente 30-70 % de ingrediente activo (% en peso).

30 Una Formulación en comprimido de acuerdo con la invención está recubierto con película, usando recubrimientos adecuados que se sabe que no afectan negativamente las propiedades de disolución de la formulación final. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionarse con una capa de sellado para la protección del entorno del paciente y el personal clínico, así como para fines de protección contra la humedad disolviendo un polímero de alto peso molecular como polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico o hidroxipropil-metilcelulosa junto con plastificantes, lubricantes y opcionalmente pigmentos y tensioactivos en agua o disolvente orgánico como acetona y rociando esta mezcla en los núcleos del comprimido dentro de un equipo de recubrimiento como un recubrimiento de bandeja o un recubrimiento de lecho fluidizado con inserto de wurster.

35 Adicionalmente, se pueden aplicar a los comprimidos agentes tales como cera de abeja, goma laca, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, zeína, polímeros formadores de película, tal como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y metacrilatos poliméricos, con la condición de que el recubrimiento no tenga un efecto sustancial en la desintegración/disolución de la forma de dosificación y que la forma de dosificación recubierta no se vea afectada en su estabilidad.

40 Después de que la forma de dosificación esté recubierta con una película, se puede aplicar un recubrimiento de azúcar sobre la forma de dosificación farmacéutica sellada. El recubrimiento de azúcar puede comprender sacarosa, dextrosa, sorbitol y similares o mezclas de los mismos. Si se desea, se pueden agregar colorantes u opacificantes a la solución de azúcar.

Las formulaciones sólidas de la presente invención tienden a ser higroscópicas. Pueden empacarse utilizando blíster de PVC, blíster de PVDC o un material de empaque resistente a la humedad, tal como empaques blíster de lámina de aluminio, blíster de alu/alu, blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, botellas de vidrio y botellas de HDPE que contienen opcionalmente característica resistente a los niños o puede ser inviolable.

- 5 El material de empaque primario puede comprender un desecante tal como un tamiz molecular o gel de sílica para mejorar la estabilidad química de la API. Se pueden utilizar empaques opacos tales como materiales blíster de colores, tubos, botellas de vidrio marrón o similares para prolongar la vida útil del API mediante la reducción de la fotodegradación.

Dosificaciones

- 10 Un intervalo de dosificación del compuesto de fórmula 1 está usualmente entre 100 y 1000 mg, en particular entre 200 y 900 mg, 300 y 900 mg o 350 y 850 mg o 390 y 810 mg. Es posible administrar uno o dos comprimidos, se prefieren dos comprimidos para una dosis oral diaria de 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 mg, preferiblemente 350, 400, 450, 750, 800, 850.

- 15 El intervalo de dosificación se puede lograr con un comprimido o con dos comprimidos; preferiblemente se administran dos comprimidos, conteniendo cada uno la mitad de la dosificación.

La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Las concentraciones de dosificación particulares son 400 mg u 800 mg.

Métodos de producción

Compresión directa

- 20 Debido a las malas propiedades de fluidez de la sustancia fármaco y al alto factor Hausner de aproximadamente 1,40, no es factible un proceso de compresión directa para producir comprimidos. Por lo tanto, se debe realizar un proceso de granulación (granulación en húmedo o en seco).

Granulación en húmedo

- 25 En el proceso de granulación en húmedo, el líquido de granulación es un disolvente tal como agua, etanol, metanol, isopropanol, acetona, preferiblemente etanol, y contiene un aglutinante tal como copovidona. El disolvente es un componente volátil, que no permanece en el producto final. El ingrediente activo y los otros excipientes con excepción del lubricante se premezclan y granulan con el líquido de granulación usando un granulador de alto cizallamiento. La etapa de granulación en húmedo es seguida por una etapa opcional de tamizado húmedo, secado y tamizado en seco de los gránulos. Por ejemplo, un secador de lecho fluido puede usarse para el secado.

- 30 Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes con la excepción del lubricante, la mezcla se mezcla en un mezclador convencional adecuado, tal como un mezclador de caída libre, seguido de la adición del lubricante tal como estearato de magnesio y la mezcla final en el mezclador.

Por lo tanto, un proceso de granulación en húmedo de ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

- 35 a. disolver un aglutinante tal como copovidona en un disolvente tal como etanol a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;

b. mezclar un antagonista de CCR3, un diluyente y un desintegrante en un mezclador adecuado, para producir una premezcla;

- 40 c. humedecer la premezcla con el líquido de granulación y subsecuentemente granular la premezcla humedecida, por ejemplo, en un mezclador de alto cizallamiento;

d. tamizar opcionalmente la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm y preferiblemente 3 mm;

- 45 e. secar el granulado a aproximadamente 40-75 °C y preferiblemente a una temperatura del aire de entrada de 55-65 °C, por ejemplo, en un secador de lecho fluido hasta que se obtenga la pérdida deseada en el valor de secado en el intervalo de 1-3 %;

f. eliminar grumos del granulado seco, por ejemplo, tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm; y

g. añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en un mezclador de cubos.

En un proceso alternativo, parte de los excipientes, tales como parte de un desintegrante (por ejemplo, almidón de maíz) o un diluyente (por ejemplo, almidón pregelatinizado) o un desintegrante adicional (crospovidona) se puede agregar extragranular antes de la mezcla final de la etapa g.

5 En otra versión alternativa del proceso, el granulado producido en las etapas a hasta e se produce en un proceso de granulación de alto cizallamiento de un solo recipiente y el secado subsecuente en un granulador de un solo recipiente.

10 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime adicionalmente en comprimidos del peso del núcleo del comprimido objetivo con el tamaño y la resistencia al aplastamiento adecuados, utilizando una prensa de comprimidos adecuada. Para la preparación de comprimidos recubiertos con película se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos de comprimidos comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 2-4 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un recubridor de película estándar. El disolvente de recubrimiento de película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, es una opción utilizar un sistema de lubricación externo.

15 **Granulación en lecho fluido.**

20 En el proceso de granulación en húmedo, el líquido de granulación es un disolvente tal como agua, etanol, metanol, isopropanol, acetona, preferiblemente etanol, y contiene un aglutinante tal como copovidona. El disolvente es un componente volátil, que no permanece en el producto final. El ingrediente activo y los otros excipientes con excepción del lubricante se premezclan y granulan con el líquido de granulación usando un granulador de lecho fluido. La etapa de granulación es seguida por un tamizado en seco de los gránulos.

Los gránulos secos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes con la excepción del lubricante, la mezcla se mezcla en un mezclador convencional adecuado, tal como un mezclador de caída libre, seguido de la adición del lubricante tal como estearato de magnesio y la mezcla final en el mezclador.

25 Por lo tanto, un proceso de granulación en húmedo de ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

- a. disolver un aglutinante tal como copovidona en un disolvente tal como agua purificada a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación;
- b. mezclar un antagonista de CCR3, un diluyente y un desintegrante en el lecho fluido, para producir una premezcla;
- 30 c. granular la premezcla con el líquido de granulación en un granulador de lecho fluido;
- d. realizar la etapa de secado del granulado a aproximadamente 40-75 °C y preferiblemente aire de entrada de 55-65 °C hasta que se obtenga la pérdida deseada en el valor de secado en el intervalo de 1-3 %;
- e. eliminar grumos del granulado seco, por ejemplo, tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm; y
- 35 f. añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en un mezclador de cubos.

En un proceso alternativo, parte de los excipientes, tal como parte de un desintegrante (por ejemplo, almidón de maíz) o un diluyente (por ejemplo, almidón pregelatinizado) o un desintegrante adicional (crospovidona) se puede agregar extragranular antes de la mezcla final de la etapa f.

40 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime además en comprimidos del peso del núcleo de comprimidos objetivo con el tamaño apropiado y la resistencia al aplastamiento, utilizando una prensa de comprimidos adecuada.

45 Para la preparación de comprimidos recubiertas con película, se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos de comprimidos comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 2-4 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un recubridor de película estándar. El disolvente de recubrimiento de película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, es una opción utilizar un sistema de lubricación externo.

Granulación en estado fundido

50 En el proceso de granulación en estado fundido, el aglutinante es un agente de fusión tal como polietilenglicol, ácido esteárico, ácido palmítico-esteárico, poloxámero, monoestearato de glicerilo u óxido de polietileno. El ingrediente activo y los otros excipientes con excepción del lubricante se premezclan y se granulan con el aglutinante utilizando,

por ejemplo, un granulador de alto cizallamiento. La etapa de granulación es seguida por una etapa de enfriamiento y tamizado de los gránulos.

5 Los gránulos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes con la excepción del lubricante, la mezcla se mezcla en un mezclador convencional adecuado, tal como un mezclador de caída libre, seguido de la adición del lubricante tal como estearato de magnesio y la mezcla final en el mezclador.

Por lo tanto, un proceso de ejemplo de granulación en estado fundido para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

- a. mezclar un antagonista de CCR3, un diluyente y un desintegrante en un mezclador adecuado, para producir una premezcla;
- 10 b. calentar la premezcla y subsecuentemente granular la premezcla, por ejemplo, en un mezclador de alto cizallamiento;
- c. enfriar el granulado a aprox. 28 °
- d. eliminar grumos del granulado, por ejemplo, tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm; y
- 15 e. añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en un mezclador de cubos.

En un proceso alternativo, parte de los excipientes tales como parte de un desintegrante (por ejemplo, almidón de maíz) o un diluyente (por ejemplo, almidón pregelatinizado) o un desintegrante adicional (crospovidona), se puede agregar de forma extragranular antes de la mezcla final de la etapa e.

20 En otra versión alternativa del proceso, el granulado producido en las etapas a hasta c se produce en una granulación de alto cizallamiento de un solo recipiente.

25 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime adicionalmente en comprimidos del peso del núcleo del comprimido objetivo con el tamaño y la resistencia al aplastamiento adecuados, utilizando una prensa de comprimidos adecuada. Para la preparación de comprimidos recubiertos con película se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos de comprimidos comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 2-4 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un recubridor de película estándar. El disolvente de recubrimiento de película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, es una opción utilizar un sistema de lubricación externo.

30 Compactación por rodillos

En el proceso de granulación en seco, el ingrediente activo solo o el ingrediente activo junto con el lubricante o el ingrediente activo y el diluyente o una mezcla del diluyente y el lubricante se premezclan y compactan utilizando un compactador de rodillos. La etapa de granulación en seco es seguida por una o dos etapas de tamizado.

35 Los gránulos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes con la excepción del lubricante, la mezcla se mezcla en un mezclador convencional adecuado, tal como un mezclador de caída libre, seguido de la adición del lubricante tal como estearato de magnesio y la mezcla final en el mezclador.

Por lo tanto, un proceso de granulación en seco de ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

- 40 a. mezclar un antagonista de CCR3, un diluyente y un lubricante en un mezclador adecuado, para producir una premezcla;
- b. Compactar la premezcla utilizando un compactador de rodillos.
- c. tamizar la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 0,6 mm y preferiblemente 0,8 mm;
- 45 d. eliminar grumos del granulado, por ejemplo, tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm; y
- e. agregar diluyente adicional y desintegrante y mezclar en un mezclador adecuado
- f. añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en un mezclador de cubos.

En un proceso alternativo, parte de los excipientes, tal como parte de un desintegrante o un aglutinante (copovidona), se puede agregar intragranular antes de la granulación de la etapa b.

5 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime adicionalmente en comprimidos del peso del núcleo objetivo de comprimidos con el tamaño apropiado y la resistencia al aplastamiento, utilizando una prensa de comprimidos adecuada.

10 Para la preparación de comprimidos recubiertos con película, se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos de comprimidos comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 2-4 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un recubridor de película estándar. El disolvente de recubrimiento de película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, es una opción utilizar un sistema de lubricación externo.

Extrusión en estado fundido

15 En el proceso de extrusión en estado fundido, el aglutinante es un agente de fusión tal como polietilenglicol, ácido esteárico, ácido esteárico-palmitico, poloxámero, vitamina E TGPS, monoestearato de glicerilo u óxido de polietileno. El ingrediente activo y los otros excipientes con excepción del lubricante se premezclan y se granulan con el aglutinante utilizando un extrusor. La etapa de granulación es seguida por una etapa de enfriamiento y tamizado de los gránulos.

20 Los gránulos se tamizan a través de un tamiz apropiado. Después de la adición de los otros excipientes con la excepción del lubricante, la mezcla se mezcla en un mezclador convencional adecuado, tal como un mezclador de caída libre, seguido de la adición del lubricante tal como estearato de magnesio y la mezcla final en el mezclador.

Por lo tanto, un proceso de extrusión en estado fundido de ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende

- a. mezclar un antagonista de CCR3 y un aglutinante en un mezclador adecuado, para producir una premezcla;
- 25 b. granular la premezcla calentada en un extrusor;
- c. tamizar opcionalmente la premezcla granulada a través de un tamiz con un tamaño de malla de al menos 1,0 mm y preferiblemente 3 mm;
- d. eliminar grumos del granulado, por ejemplo, tamizando a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,6 mm-1,6 mm, preferiblemente 1,0 mm;
- 30 e. y agregar un diluyente y un desintegrante y mezclar en un mezclador adecuado
- f. añadir lubricante preferiblemente tamizado al granulado para la mezcla final, por ejemplo, en un mezclador de cubos.

En un proceso alternativo, parte de los excipientes, tal como parte de un desintegrante o un diluyente o un desintegrante adicional, se puede agregar intragranular antes de la extrusión de la etapa b.

35 Para la preparación de comprimidos o núcleos de comprimidos, la mezcla final se comprime adicionalmente en comprimidos del peso del núcleo objetivo de comprimidos con el tamaño apropiado y la resistencia al aplastamiento, utilizando una prensa de comprimidos adecuada.

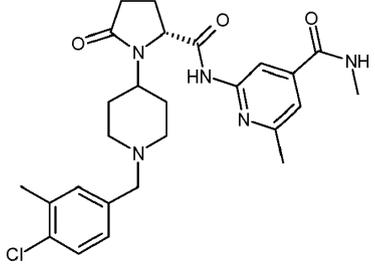
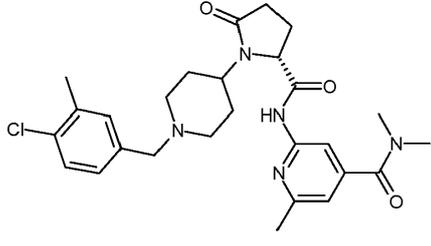
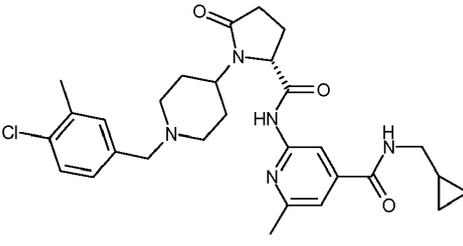
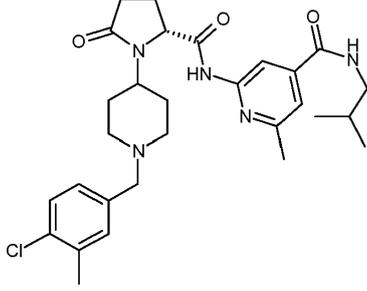
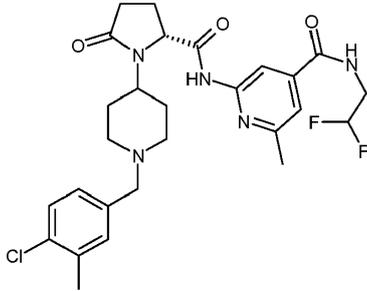
40 Para la preparación de comprimidos recubiertos con película, se prepara una suspensión de recubrimiento y los núcleos de comprimidos comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 2-4 %, preferiblemente aproximadamente 3 %, utilizando un recubridor de película estándar. El disolvente de recubrimiento de película es un componente volátil, que no permanece en el producto final. Para reducir la cantidad requerida de lubricante en los comprimidos, es una opción utilizar un sistema de lubricación externo.

Ejemplos

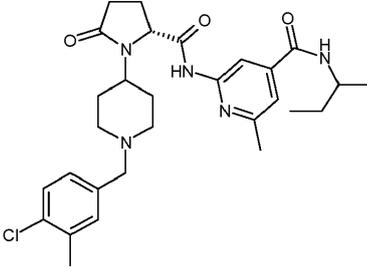
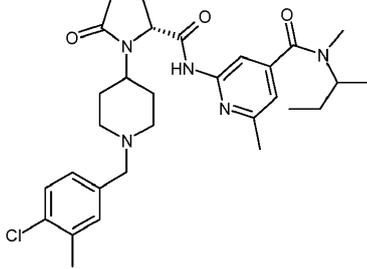
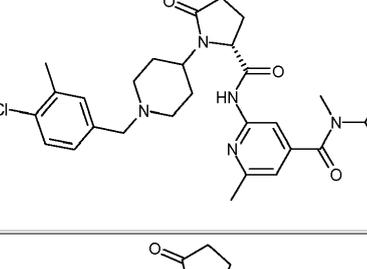
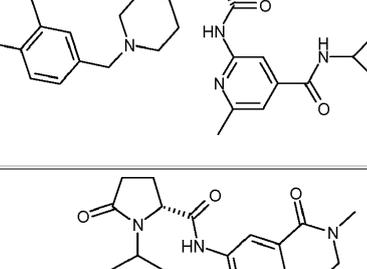
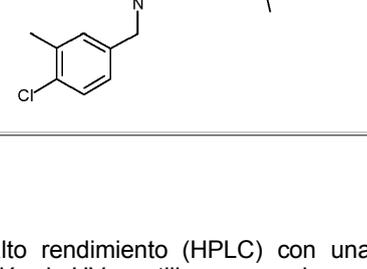
45 La presente invención está dirigida a formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula 1. Estas formulaciones farmacéuticas pueden usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor CCR3. En el documento WO 2010 115836 ya se divulgó una prueba de unión al receptor CCR3. Los valores de K_i para los compuestos de fórmula 1 (Eotaxina-1 humana en CCR3-Rezeptor humano) se muestran en la tabla a continuación. Como se usa en la presente memoria, "actividad" pretende significar un compuesto que demuestra una inhibición del 50 % a 1 μM o superior en la inhibición cuando se mide en los ensayos mencionados anteriormente. Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos como inhibidor de la actividad del receptor CCR3.

ES 2 715 844 T3

Los ejemplos de compuestos de fórmula 1 se pueden sintetizar de acuerdo con la descripción del documento WO 2010 115836. Las sales de estos ejemplos se pueden formar cristalizando las bases libres en una solución que contiene HCl. Preferiblemente, los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 están en forma de diclorhidrato.

#	Estructura	hCCR3 Ki (nM)
1.		10,4
2.		3,2
3.		3,5
4.		4,3
5.		4,6

(continuación)

#	Estructura	hCCR3 Ki (nM)
6.		4,0
7.		5,2
8.		2,3
9.		4,2
10.		1,7

Ejemplo para degradación

5 La cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con una columna en fase reversa y un gradiente con tampón/acetonitrilo y cuantificación de UV se utilizaron para la cuantificación de los productos de degradación

Los resultados de estabilidad del almacenamiento bajo condiciones de estrés (botellas a 40 °C/60 °C) y el almacenamiento abierto a 25 °C/60 % de humedad relativa para la sustancia fármaco pura y diferentes formulaciones de comprimidos proporcionan evidencia de que debido a la formulación se logró una mejora significativa de la estabilidad.

La sustancia fármaco se conserva abierta durante una semana a 25 °C/60 % de humedad relativa se licua, que se acompaña por degradación (degradación total del 2,5 %). Almacenado en un recipiente cerrado durante 3 meses, se cuantificó una degradación total del 43 %.

- 5 Los diferentes principios de formulación desarrollados muestran bajo las mismas condiciones y empaque similar sin degradación (blíster de alu/alu sin producto de degradación > 0,1 % después de 3 meses) y bajo condiciones de almacenamiento abierto a 25 °C/60 % de humedad relativa (1 semana) una degradación total del 0,7 %.

De acuerdo con las directrices aceptadas internacionalmente (por ejemplo, ICH Q3b), las características de estabilidad mejoradas permiten la administración de la nueva entidad química a los pacientes.

Comprimidos

- 10 Con los compuestos anteriores, es decir, ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en forma de clorhidrato o los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en forma del diclorhidrato, se pueden preparar los siguientes ejemplos no limitativos para composiciones farmacéuticas sólidas. Los ejemplos que no están dentro del alcance de las reivindicaciones son solo para fines ilustrativos.

Ejemplo 1 - Formulación en comprimido - granulación en húmedo

- 15 La copovidona se disuelve en etanol a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Un ingrediente antagonista de CCR3 activo, lactosa y parte de la crospovidona se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se humedece con el líquido de granulación y subsecuentemente se granula. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm. El granulado se seca a 45 °C en un secador adecuado hasta un contenido de humedad residual que corresponde a una pérdida del 1-3 % en el secado. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 20 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte de la crospovidona y celulosa microcristalina en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,500	1,6
Lactosa	28,000	29,5
Copovidona	3,000	3,2
-> Total (granulado)	61,000	-> 64,3
Celulosa microcristalina	31,000	32,6
Crospovidona	2,500	2,6
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total	95,000	100,000

- 25
- Ejemplo 2 - Formulación en comprimido - granulación por fusión**
- 30 Un ingrediente antagonista de CCR3 activo, lactosa, parte del mcc, polietilenglicol, lactosa y parte de la crospovidona se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se calienta en un mezclador de alto cizallamiento y subsecuentemente se granula. El granulado caliente se enfría hasta temperatura ambiente y se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte de la crospovidona y celulosa microcristalina en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final

se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,500	1,6
Lactosa	11,000	11,6
Polietilenglicol	14,300	15,1
MCC	5,700	6,0
-> Total (granulado)	61,000	-> 64,3
Celulosa microcristalina	31,000	32,6
Crospovidona	2,500	2,6
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total	95,000	100,000

Ejemplo 3 - Formulación en comprimido - granulación en estado fundido

- 5 Un ingrediente antagonista de CCR3 activo, mannit, polietilenglicol y parte de la crospovidona se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se calienta en un mezclador de alto cizallamiento y subsecuentemente se granula. El granulado caliente se enfría hasta temperatura ambiente y se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte de la crospovidona y se prepara en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de
- 10 1,0 mm para la eliminación de grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición en comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,500	1,6
Mannit	16,700	17,6
Polietilenglicol	14,300	15,1
-> Total (granulado)	61,000	-> 64,3
Mannit	31,000	32,6
Crospovidona	2,500	2,6
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total	95,000	100,000

Ejemplo 4 - Formulación en comprimidos - extrusión en estado fundido

5 Un ingrediente antagonista de CCR3 activo y ácido esteárico-palmitico se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se extruye en una extrusora de doble tornillo y subsecuentemente se granula. El granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con mannit y crospovidona en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Ácido esteárico palmitico	27,500	28,9
-> Total (granulado)	56,000	-> 58,9
Mannit	32,600	34,3
Crospovidona	5,600	5,9
Estearato de magnesio	0,800	0,9
Total	95,000	100,000

10

Ejemplo 5 - Formulación en comprimidos - extrusión en estado fundido

15 Un ingrediente antagonista de CCR3 activo y ácido esteárico-palmitico se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se extruye en una extrusora de doble tornillo y subsecuentemente se granula. El granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se rellena directamente en cápsulas duras. Se puede obtener la siguiente composición de la cápsula:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	70,000	70,0
Ácido esteárico palmitico	30,000	30,0
-> Total (granulado)	100,000	-> 100,0
Capsule	90,000	-
Total	190,000	100,000

Ejemplo 6 - Formulación en comprimido - compactación con rodillo

20 Un ingrediente antagonista de CCR3 activo, parte de manit y crospovidona y estearato de magnesio se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se compacta con un compactador de rodillos y subsecuentemente se granula. Opcionalmente, el granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con parte de manit y crospovidona en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

25

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,400	1,5
Mannit	34,600	36,4
Estearato de magnesio	0,500	0,5
-> Total (granulado)	65,000	-> 68,4
Mannit	27,000	28,4
Copovidonea	1,600	1,7
Crospovidona	0,950	1,0
Estearato de magnesio	0,450	0,5
Total	95,000	100,000

Ejemplo 7.1 - Formulación en comprimidos - compactación con rodillo

Un ingrediente antagonista de CCR3 activo y estearato de magnesio se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se compacta con un compactador de rodillos y subsecuentemente se granula. Opcionalmente, el granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con manit y croscarmelosa de sodio en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	114,200	66,0
Estearato de magnesio	1,800	1,0
-> Total (granulado)	116,000	-> 67,0
Mannit	51,000	29,5
Croscarmelosa de sodio	3,500	2,0
Estearato de magnesio	2,500	1,5
Total	173,000	100,000

Ejemplo 7.2 - Formulación en comprimidos - compactación con rodillo

Un ingrediente antagonista de CCR3 activo se compacta con un compactador de rodillos y subsecuentemente se granula. Opcionalmente, el granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0

mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	114,000	66,0
Celulosa microcristalina	17,400	10,0
Fosfato de calcio dibásico	32,100	18,5
Croscarmelosa de sodio	6,900	4,0
Estearato de magnesio	2,600	1,5
Total	173,000	100,000

Ejemplo 8 - Formulación en comprimido - compactación con rodillo

- 5 Un ingrediente antagonista de CCR3 activo y estearato de magnesio se mezclan en un mezclador adecuado, para producir una premezcla. La premezcla se compacta con un compactador de rodillos y subsecuentemente se granula. Opcionalmente, el granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con celulosa microcristalina y crospovidona en un mezclador adecuado. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para eliminar grumos. Subsecuentemente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en un mezclador adecuado y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimidos:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	114,200	66,0
Estearato de magnesio	1,800	1,0
-> Total (granulado)	116,000	-> 67,0
MCC	51,000	29,5
Crospovidona	3,500	2,0
Estearato de magnesio	2,500	1,5
Total	173,000	100,000

Ejemplo 9.1 - Formulación en comprimido recubierta

- 15 Los núcleos de comprimidos de acuerdo con las formulaciones mencionadas anteriormente se pueden usar para producir comprimidos recubiertos con película. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el polietilenglicol, el talco, el dióxido de titanio y el óxido de hierro se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos están recubiertos con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Se puede obtener la siguiente composición de revestimiento de película:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Hipromelosa (HPMC)	2,40	48,0

(continuación)

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Polietilenglicol 6000	0,70	14,0
Dióxido de titanio	0,90	18,0
Talco	0,90	18,0
Óxido de hierro rojo	0,10	2,0
Agua purificada (componente volátil)	--	--
Total	5,00	100,0

Ejemplo 9.2 - Formulación en comprimido recubierta

- 5 Los núcleos de comprimidos de acuerdo con las formulaciones mencionadas anteriormente se pueden usar para producir comprimidos recubiertos con película. El alcohol polivinílico (PVA), el polietilenglicol, el talco, el dióxido de titanio y el óxido de hierro se suspenden en agua purificada en un mezclador adecuado a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de los comprimidos están recubiertos con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de aproximadamente 3 % para producir comprimidos recubiertos con película. Se puede obtener la siguiente composición de revestimiento de película:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Alcohol polivinílico (PVA)	2,00	40,0
Polietilenglicol 6000	1,0	20,2
Dióxido de titanio	1,11	22,1
Talco	0,74	14,8
Óxido de hierro rojo	0,08	1,6
Óxido de hierro amarillo	0,07	1,4
Agua purificada (componente volátil)	--	--
Total	5,00	100,0

10

Indicaciones

Los compuestos de fórmula 1 como se describen anteriormente son útiles para fabricar una formulación farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades en las que está implicada la actividad de un receptor de CCR3.

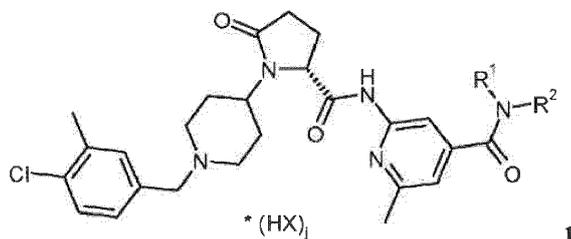
- 15 Se prefiere la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos inflamatorios, infecciosos e inmunorreguladores de afecciones respiratorias o gastrointestinales, enfermedades inflamatorias de las articulaciones y enfermedades alérgicas de la nasofaringe, ojos y piel, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, enfermedades eosinófilas, infección por microbios patógenos (que, por definición, incluyen virus), así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis, así como
- 20 enfermedades asociadas con una neovascularización anormal mejorada tal como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), incluida la degeneración macular seca relacionada con la edad (dAMD) y la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (wAMD); retinopatía diabética y edema macular diabético,

retinopatía del prematuro (ROP), oclusión de la vena retinal central (CRVO), poliposis nasal, esofagitis eosinofílica, gastroenteritis eosinofílica (por ejemplo, gastritis eosinofílica y enteritis eosinofílica), síndrome hipereosinofílico y síndrome de Churg Strauss.

- 5 La degeneración macular relacionada con la edad es una de las principales causas de ceguera en todo el mundo. La mayor parte de la ceguera en la AMD resulta de la invasión de la retina por neovascularización coroidea. CCR3 se expresa específicamente en células endoteliales neovasculares coroidales de pacientes con AMD. En un modelo animal de ratón de uso frecuente para AMD, la neovascularización coroidea inducida por lesión con láser se atenuó por agotamiento genético de los ligandos CCR3 o CCR3, así como por el tratamiento de ratones con un anticuerpo anti-CCR3 o un antagonista de CCR3 (Takeda et al, Nature 2009, 460 (7252): 225-30)
- 10 Lo más preferido es la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de, por ejemplo enfermedades y condiciones inflamatorias o alérgicas, que incluyen enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica perenne y estacional, conjuntivitis alérgica, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinófilas (por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinófilas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinófila (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (LDI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); asma no alérgica; broncoconstricción inducida por el ejercicio; anafilaxia sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoidea, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, trombocitopenia inmune (ITP en adultos, trombocitopenia neonatal, ITP pediátrica), anemia inmunitaria hemolítica (autoinmune e inducida por drogas), síndrome de Evans (citopenias inmunes de plaquetas y glóbulos rojos), enfermedad de Rh del recién nacido, síndrome de Goodpasture (enfermedad anti-GBM), celíaca, cardio-miopatía autoinmune, diabetes de inicio juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (por ejemplo, en trasplante), incluyendo rechazo aloinjerto o enfermedad de Injerto versus anfitrión; enfermedades inflamatorias del intestino, tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; espondiloartropatías; esclerodermia; psoriasis (incluida la psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatorias, tal como dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y de hipersensibilidad); eritema nodoso; miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos en la piel u órganos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética y edema macular diabético.
- 20 También se divulga la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), incluida la degeneración macular seca relacionada con la edad (dAMD) y la degeneración macular húmeda relacionada con la edad (wAMD); retinopatía diabética y edema macular diabético; y retinopatía del prematuro (ROP).
- 25
- 30
- 35

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula 1



en la que

5 R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₀₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato

j es 1 o 2,

10 un primer diluyente, un segundo diluyente, un desintegrante, un lubricante y opcionalmente un aglutinante, en el que la composición farmacéutica comprende

10-90 % de ingrediente activo

5-70 % de primer diluyente,

5-30 % de segundo diluyente,

0-30 % de aglutinante,

15 1-12 % de desintegrante, y

0.1-3 % de lubricante,

en la que el primer y segundo diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en polvo de celulosa, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón pregelatinizado o xilitol,

20 en la que al menos uno del primer y segundo diluyente es fosfato de calcio dibásico anhidro, y

en la que la composición farmacéutica está en la forma de dosificación de un comprimido recubierto con película que comprende 2-4% de recubrimiento de película.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que

R¹ es H, Metilo;

25 R² es H, Metilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato;

j es 1 o 2.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que X es cloruro y es 2.

30 4. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un desintegrante adicional.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende un deslizante adicional.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el lubricante es talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el aglutinante es copovidona (copolimerizados de vinilpirrolidona con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (Povidona).
- 5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el desintegrante es croscarmelosa de sodio.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el agente deslizante opcional es dióxido de silicio coloidal.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el desintegrante adicional es crospovidona.
- 10 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el recubrimiento de película comprende un agente formador de película, un plastificante, un agente deslizante y opcionalmente uno o más pigmentos.
- 15 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el recubrimiento de película comprende alcohol polivinílico (PVA) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), talco, dióxido de titanio y óxido de hierro.