

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 678**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2016 PCT/EP2016/082698**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2017 WO17118584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2016 E 16819325 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3377064**

54 Título: **Orvepitant para el tratamiento de la tos crónica**

30 Prioridad:

08.01.2016 US 201662276237 P

17.10.2016 US 201662408921 P

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

24.01.2020

73 Titular/es:

**NERRE THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Stevenage Bioscience Catalyst, Office F25
Incubator Building, Gunnels Wood Road
Stevenage, Hertfordshire SG1 2FX, GB**

72 Inventor/es:

TROWER, MIKE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 738 678 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

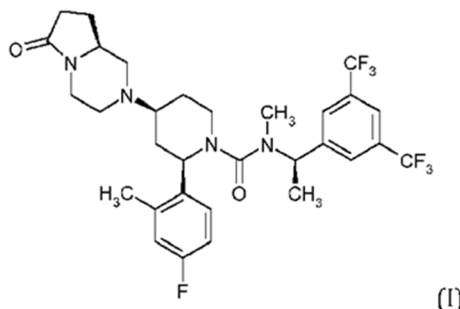
Orvepitant para el tratamiento de la tos crónica

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere al nuevo uso del compuesto ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y composiciones farmacéuticas que lo contienen para el tratamiento de la tos crónica, en particular la tos crónica debida o asociada a enfermedades pulmonares intersticiales (IDLs), incluida la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), con tumores pulmonares o con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Antecedentes de la invención

- 10 El documento de patente internacional WO2003/066635 describe varios derivados de diazabicyclo como antagonistas de los receptores de taquiquinina, también conocidos como receptores de la sustancia P (SP) o receptores NK y en particular de los receptores NK-1, incluyendo el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (también conocida como orvepitant).
- 15 Orvepitant, también conocido como ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida tiene la siguiente estructura química (I).



En lo sucesivo, cualquier referencia a orvepitant se refiere al compuesto (I).

- 20 Orvepitant también puede ser conocido como:

Nombre del índice CAS

1-Piperidinacarboxamida, *N*-[*(1R)*-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-[(8aS)-hexahidro-6-oxopirroló[1,2- α]pirazin-2(*1H*)-il]-*N*-metil-, (2*R*, 4*S*)

y

- 25 Nombre IUPAC:

(2*R*,4*S*)-*N*-[*(1R)*-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]-2-(4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-metil-4-[(8aS)-6-oxohexahidropirroló[1,2- α]pirazin-2(*1H*)-il]-1-piperidincarboxamida.

Una sal preferida del compuesto (I) es su sal de hidrocloreto, que también se conoce como clorhidrato de orvepitant.

Una sal preferida adicional del compuesto (I) es su sal de maleato, que también se conoce como maleato de orvepitant.

- 30 El documento de patente internacional WO2009/124996 describe una nueva forma cristalina de maleato de orvepitant, a saber, la forma cristalina anhidra (Forma 1).

- El compuesto (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, se describen en las especificaciones mencionadas anteriormente como antagonistas de los receptores de taquiquinina, también conocidos como receptores de la sustancia P (SP) o receptores NK y, en particular, los receptores NK-1, tanto *in vitro* como *in vivo*, y son por lo tanto, de uso en el tratamiento de afecciones mediadas por las taquiquininas, incluyendo SP y otras neuroquininas.

Particularmente, el compuesto (I) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se describen como útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

Ahora hemos encontrado sorprendentemente que el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles en el tratamiento de la tos crónica.

La tos crónica refractaria también conocida como tos refractaria crónica, tos inexplicable crónica, tos crónica no diagnosticada, tos idiopática crónica, síndrome de hipersensibilidad a la tos, tos intratable crónica o tos crónica resistente al tratamiento se define como una tos crónica de ≥ 8 semanas durante la cual ninguna evidencia objetiva de una causa subyacente se puede determinar después de una investigación clínica de rutina o una tos que no respondió al tratamiento estándar para la causa subyacente identificada.

La tos es una acción refleja defensiva del sistema respiratorio que se activa para despejar las vías respiratorias superiores (Chung y Pavord, *Lancet* 2008; 371:1364-74). Sin embargo, la tos excesiva es la razón más común para los pacientes que buscan atención médica (Burt y Schappert, *Vital and health statistics. Series 13, datos del National Health Survey 2004*; (157):1-70; Schappert y Burt, *Serie 13, datos del National Health Survey 2006* (159):1-66) y tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente (French et al., *Archives of internal medicine* 1998; 158(15): 1657-61 ; French et al., *Chest* 2005; 127(6): 1991-8).

La tos es más comúnmente asociada con infecciones víricas del tracto respiratorio superior, donde este síntoma generalmente se resuelve espontáneamente dentro de un período de 3 semanas. La tos crónica (en la que persiste en una forma problemática durante más de ocho semanas de duración) sin embargo puede afectar hasta al 12% de la población del Reino Unido (Ford et al., *Thorax* 2006; 61(11): 975-9) y al 18% de la de Estados Unidos (Barbee et al., *Chest*. 1991; 99(1): 20-6), afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres y generalmente se inicia desde la mediana edad (Ford et al., *Thorax* 2006; 61(11): 975-9 ; Irwin et al., *The American Review of respiratory disease* 1981; 123 (4 parte 1): 413-7 ; Irwin et al., *Chest* 2006; 129 (Supp.1): 1S-23S ; Janson et al., : *official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2001; 18 (4): 647-54).

A.Zel-Hashim et. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, (2004, volumen 17, número 1, páginas 11-18) divulga que el antagonista selectivo del receptor NK1, NKP608 es un potente inhibidor de la tos aguda inducida por el ácido cítrico en cobayas.

La tos crónica se puede asociar con muchas afecciones, incluyendo las enfermedades pulmonares intersticiales (también llamadas enfermedades del parénquima), tales como: enfisema, fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y sarcoidosis; enfermedades de las vías respiratorias, tales como el asma, bronquitis crónica, goteo posnasal crónico, bronquitis eosinofílica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; infecciones crónicas tales como: bronquiectasias, tuberculosis, fibrosis quística; tumores pulmonares tales como: carcinoma broncogénico, carcinoma de células alveolares, tumores benignos de las vías respiratorias, tumores mediastínicos; enfermedades cardiovasculares tales como: insuficiencia ventricular izquierda, infarto pulmonar, aneurisma aórtico; otras enfermedades tales como: esofagitis por reflujo, aspiración recurrente, suturas endobronquiales, síndrome de goteo postnasal o rinosinusitis; relacionada con fármacos, tales como: administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Chung y Pavord, *Lancet* 2008; 371:1364-74).

Se ha mostrado que la tos crónica tiene consecuencias físicas, sociales y psicológicas significativas (Birring et al., *Thorax* 2003; 58(4):339-43; French et al., *Chest* 2002; 121(4):1123-31). Los pacientes a menudo sufren complicaciones tales como el dolor torácico y abdominal, arcadas y vómitos, incontinencia urinaria e incluso síncope de tos. Muchos se sienten avergonzados y estigmatizados por este síntoma y, por lo tanto, evitan los lugares públicos y las reuniones sociales. Se ha encontrado que las puntuaciones de depresión en esta población de pacientes son comparables a las observadas en otras enfermedades crónicas graves, tales como la artritis reumatoide y la enfermedad de células falciformes (Dicpinigaitis et al., *Chest* 2006; 130(6):1839-43).

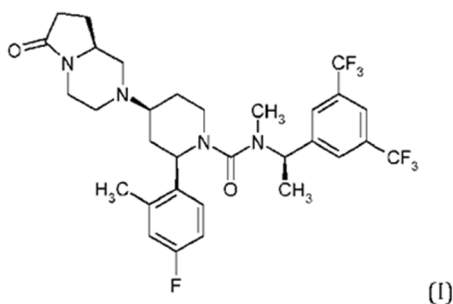
Los clínicos no pueden identificar una causa tratable para la tos crónica en aproximadamente el 40% de los pacientes (Haque et al., *Chest* 2005; 127(5):1710-3); como resultado, las opciones de tratamiento para estos pacientes con tos crónica refractaria al tratamiento son muy limitadas (Gibson y Vertigan, *BMJ*. 2015;351:h5590). Hasta la fecha, las únicas terapias farmacológicas que han demostrado ser eficaces en los ensayos controlados aleatorios en este grupo de pacientes son la morfina (Morice et al., *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 175(4):312-5) y gabapentina (Ryan et al., *Lancet*. 2012; 380(9853):1583-9). Otros estudios han sugerido que tratamientos tales como la amitriptilina y la pregabalina (Halum et al., *The Laryngoscope* 2009; 119(9):1844-7) pueden ser de ayuda, pero todas estas opciones de tratamientos farmacológicos disponibles van frecuentemente asociadas a efectos secundarios intolerables, tales como la somnolencia, cansancio, trastornos gastrointestinales y algunos de estos agentes, como por ejemplo la morfina, también son adictivos.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de identificar terapias nuevas, eficaces y bien toleradas para esta afección debilitante a fin de aliviar el sufrimiento de los pacientes.

Compendio de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La solución proporcionada por la presente invención es el uso del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metilfenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (que también se conoce como orvepitant) con la siguiente estructura química (I)



o sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de la tos crónica.

En un primer aspecto de la misma, la invención proporciona el uso del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la tos crónica.

En un aspecto adicional de la misma, la invención proporciona el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la tos crónica.

En todavía otro aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento de la tos crónica. que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad eficaz del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la tos crónica.

En una realización, la sal de maleato de orvepitant se utiliza en el tratamiento de la tos crónica.

En una realización adicional, la Forma 1 del maleato de orvepitant se utiliza en el tratamiento de la tos crónica.

Breve descripción de los dibujos

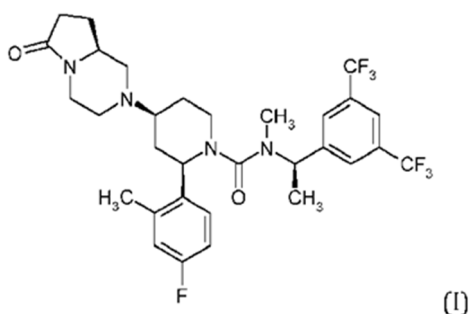
Figura 1. Frecuencia de la tos diurna medida objetivamente (valores absolutos). Leyenda: línea de base = Semana 0. La Semana 4 es el final del periodo de tratamiento. La Semana 8 es la visita de seguimiento.

Figura 2. Frecuencia de la tos diurna medida objetivamente (valores en %). Leyenda: CFB en % = cambio porcentual desde la línea de base (Semana 0). La Semana 4 es el final del periodo de tratamiento. La Semana 8 es la visita de seguimiento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de la misma para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la tos crónica.

ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirroló[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (también conocida como orvepitant) tiene la siguiente estructura química (I).



El compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante los procesos descritos en las solicitudes de patente internacional números WO2003/066635, WO2009/124996 y WO2007/048642

5 Específicamente, los Ejemplos 9a y 11 del documento de patente internacional WO2003/066635 describen la síntesis del compuesto (I) como base libre y como sal de clorhidrato, respectivamente. Las formas cristalinas específicas de la sal de clorhidrato, es decir, las formas cristalinas dihidratadas y anhidras, se describen en los Ejemplos 11a y 11b, respectivamente. El ejemplo 11c describe la síntesis del compuesto (I) como una sal de maleato. Los ejemplos 2-8 del documento de patente internacional WO2009/124996 describen la síntesis de la sal de maleato del compuesto (I) como una forma cristalina anhidra (Forma 1).

10 La Forma 1 de maleato de orvepitant se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRD) expresado en términos de ángulos 2 theta y obtenido con un difractómetro que utiliza radiación KaX de cobre, en donde el patrón XRD comprende 2 picos de ángulos theta esencialmente a $7,3\pm 0,1$, $7,5\pm 0,1$, $10,9\pm 0,1$, $12,7\pm 0,1$, $16,5\pm 0,1$ grados, que corresponden respectivamente a las separaciones d en 12,2, 11,8, 8,1, 7,0 y 5,4 Angstroms (Å).

El ejemplo 1 del documento de patente internacional WO2007/048642 divulga un proceso para preparar un intermedio en la síntesis del compuesto (I).

15 Se apreciará que para uso en medicina, las sales del compuesto (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, alquil o arilsulfonato, por ejemplo, metanosulfonato, también conocido como mesilatos o p-toluensulfonato (también conocido como tosilato), fosfato, acetatos, citrato, 20 succinato, tartrato, fumarato y maleato.

Una de tales sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) para uso según la presente invención es la sal de maleato (maleato de orvepitant).

25 Ciertas sales del compuesto (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (es decir, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Asimismo, se entiende que las sales del compuesto (I) pueden existir en formas tautómeras y éstas también están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto (I) puede formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención puede emplear todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las mismas en las formulaciones de la invención.

30 El compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma de un solvato.

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o disolventes con una alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como el agua, etanol, alcohol *iso-propílico*, y N-metil pirrolidiona 35 pueden usarse para formar solvatos. Los métodos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis.

El compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en diferentes formas polimórficas.

40 El polimorfismo se define como la capacidad de un elemento o compuesto para cristalizar en más de una fase cristalina distinta. Por lo tanto, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, sin embargo, dado que las propiedades de cualquier sólido dependen de su estructura, polimorfos diferentes pueden exhibir propiedades físicas distintas, tales como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes puntos de fusión, diferentes perfiles de disolución, diferentes características térmicas y/o fotoestabilidad, diferente vida útil, diferentes propiedades de suspensión y diferente tasa de absorción fisiológica. La inclusión de un disolvente en el sólido cristalino conduce a solvatos, y en el caso del agua como el disolvente, hidratos.

45 Dentro del compuesto (I) se incluyen todos los solvatos (incluidos los hidratos) y los polimorfos del compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se ha determinado que el compuesto (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de la tos crónica.

50 En una realización de la invención, el compuesto para uso según la presente invención es el maleato del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]metilamida (maleato de orvepitant).

En una realización de la invención, el compuesto para uso según la presente invención es el maleato del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida como forma cristalina anhidra (Forma 1) (Forma 1 del maleato de orvepitant).

Definiciones

Todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos utilizados en la descripción y las reivindicaciones, deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente".

- 5 Debe entenderse que los términos "uno" y "una", como se usan en este documento, se refieren a "uno/una o más" de los componentes enumerados. Quedará claro para un experto en la técnica que el uso del singular incluye el plural a menos que se especifique lo contrario.

10 Como se usa en este documento, los términos "tratamiento", "tratando" y similares, se refieren a la obtención de un efecto farmacológico, fisiológico, dermatológico o cosmético deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una afección o enfermedad o trastorno y/o síntoma o efecto adverso atribuible a la afección o enfermedad o trastorno.

15 "Tratamiento", por lo tanto, por ejemplo, cubre cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que la afección o enfermedad, trastorno o síntoma de la misma ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección o enfermedad o trastorno, pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la afección o enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, tal como detener su desarrollo; y (c) mitigar, aliviar o mejorar la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma, como, por ejemplo, tal como causar la regresión de la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma.

20 Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo buscada, por ejemplo, por un investigador, clínico o veterinario.

El término "tos crónica" se refiere a la tos que persiste en una forma problemática durante más de ocho semanas, según se define en las pautas de tratamiento de la British Thoracic Society (Morice et al., Thorax. 2006 Septiembre; 61 Supp1: i1-24) y el American College of Physicians (Irwin et al., Chest. 2006 Enero; 129 (Supp1):1S-23S).

25 Como se usa en este documento, el término "tos crónica refractaria" se refiere a la tos que persiste en una forma problemática durante más de ocho semanas y para la cual no existe evidencia objetiva de una causa subyacente según se determina después de una investigación clínica de rutina o una tos que no respondió al tratamiento estándar para la causa subyacente identificada (Gibson y Vertigan, BMJ. 2015; 351:h5590).

30 Como se usa en este documento, el término "tos refractaria crónica" es intercambiable con los términos "tos crónica refractaria", "tos crónica inexplicable", "tos crónica no diagnosticada", "tos crónica idiopática", "síndrome de hipersensibilidad a la tos" o "tos crónica resistente al tratamiento" y se pretende que tenga el mismo significado.

35 Como se usa en este documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable implicado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica cuando se combinan de manera tal que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y se evitan las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de una pureza suficientemente alta.

40 El término "combinación", como se usa en este documento, se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o una combinación no fija.

El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una combinación asociada, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación.

45 El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una combinación asociada, (por ejemplo, otro medicamento como se explica a continuación, también referido como "agente terapéutico" o "co-agente") se administran ambos a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también se aplica a la terapia combinada, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

50 Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en este documento, pretenden abarcar la administración del compuesto (I) y el compañero de combinación seleccionado para un solo sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El paciente a tratar usando la invención descrita en este documento es preferiblemente un ser humano.

En una realización de la presente invención, la tos crónica es la tos crónica refractaria. La tos crónica es un síntoma común en las personas que desarrollan enfermedades pulmonares intersticiales (IDLs) (Brown, 2006; 129(Supp.1):180S-185S).

5 El término enfermedades pulmonares intersticiales (IDLs), también conocidas como enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (DPLD), se refiere a un grupo de enfermedades pulmonares que afectan el intersticio (el tejido y el espacio alrededor de los sacos de aire de los pulmones).

10 El intersticio es una red de tejido similar a un encaje que se extiende a lo largo de ambos pulmones. El intersticio proporciona apoyo a los sacos de aire microscópicos de los pulmones (alvéolos). Pequeños vasos sanguíneos viajan a través del intersticio, permitiendo el intercambio de gases entre la sangre y el aire en los pulmones. Normalmente, el intersticio es tan delgado que no se puede ver en las radiografías de tórax ni en la tomografía computarizada (TC).

Todas las formas de IDL causan engrosamiento del intersticio. El engrosamiento puede deberse a inflamación, cicatrización o líquido adicional (edema). Algunas formas de IDL son de corta duración; Otras son crónicas e irreversibles.

15 Las IDLs incluyen la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), una forma crónica y progresiva de fibrosis (cicatrización) del intersticio. Se estima que la tos está presente en el 84% de los pacientes con IPF, es más frecuente en pacientes que nunca han fumado o tienen una enfermedad más avanzada y es un factor predictivo independiente de la progresión de la enfermedad (Ryerson et al., *Respirology* 2011;16:969-75. La IPF es de curso progresivo y generalmente fatal con una supervivencia media de 2 a 3 años después del diagnóstico; su causa es desconocida. Los pacientes con IPF suelen tener entre 50 y 70 años y la incidencia es menor en mujeres (7,4 casos por 100.000 por año) que en hombres (10,7 casos por 100.000 por año). La incidencia, prevalencia y muerte aumentan con la edad. En la actualidad, ninguna 20 terapia farmacológica puede curar la enfermedad y la mayoría de las estrategias de tratamiento se han basado en eliminar o suprimir el componente inflamatorio, aunque la afección responde pobremente a las terapias inmunosupresoras. Sin embargo, recientemente, en ensayos clínicos controlados con placebo, se ha demostrado que dos fármacos con actividad antifibrótica, pirfenidona y nintedanib, disminuyen la progresión de la enfermedad, pero no 25 la detienen.

Las ILDs también pueden incluir:

-Neumonías intersticiales idiopáticas (IPP), tales como la neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial aguda, neumonía organizada criptogénica, neumonía intersticial linfocítica, fibrosis pulmonar combinada y síndrome de enfisema (CPFE);

30 -Enfermedades ambientales y ocupacionales que se deben a la hipersensibilidad, por ejemplo, neumoconiosis, tales como asbestosis, silicosis, y las debidas al polvo de carbón, berilio, exposición al polvo de metales duros y alveolitis alérgica extrínseca, por ejemplo, el pulmón del cuidador de aves, síndrome de fibrosis por radiación o debido a la exposición a bacterias y mohos tales como la neumonía por micoplasma;

35 -Enfermedades multisistémicas asociadas con enfermedades autoinmunes, por ejemplo, enfermedades del tejido conectivo, tales como la esclerosis sistémica, sarcoidosis, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, ciertas enfermedades musculares, tales como la polimiositis, la dermatomiositis y el síndrome de la anti-sintetasa, o como resultado de reacciones a fármacos, por ejemplo, por amiodarona, metotrexato y bleomicina;

40 -Enfermedades pulmonares raras, por ejemplo: proteinosis alveolar pulmonar, histiocitosis pulmonar, eosinofilia pulmonar y hemorragia pulmonar idiopática, síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa (linfangioleiomiomatosis);

-Enfermedades genéticas o hereditarias, por ejemplo: fibrosis pulmonar familiar (FPF) o neumonía intersticial familiar (FIP);

-Síndrome de bronquiolitis obliterante tras el trasplante pulmonar.

45 El tratamiento de la tos crónica en las enfermedades pulmonares intersticiales (ILDs) sigue siendo problemático tanto para los pacientes como para los médicos, y puede estar asociado con una dificultad respiratoria grave. En tales casos, la terapia paliativa que usa agentes antitusivos convencionales, tales como las preparaciones derivadas de opiáceos, a menudo demuestra ser de beneficio limitado.

Por lo tanto, según una realización adicional de la presente invención, la tos crónica se debe o está asociada con enfermedades pulmonares intersticiales (ILDs).

50 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con la sarcoidosis, enfisema o IPF.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con la sarcoidosis.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con el enfisema.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con la fibrosis pulmonar.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada a IPF.

La tos crónica también es un síntoma común en las personas que desarrollan enfermedades de las vías respiratorias tales como el asma, bronquitis crónica, goteo post-nasal crónico, bronquitis eosinofílica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Infecciones crónicas tales como: bronquiectasias, tuberculosis, fibrosis quística; tumores pulmonares tales como: carcinoma broncogénico, carcinoma de células alveolares, tumores benignos de las vías respiratorias, tumores mediastínicos; enfermedades cardiovasculares tales como: insuficiencia ventricular izquierda, infarto pulmonar, aneurisma aórtico; otras enfermedades tales como: esofagitis por reflujo, aspiración recurrente, suturas endobronquiales, síndrome de goteo post-nasal o rinosinusitis; relacionados con fármacos tales como: administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; otras enfermedades tales como: esofagitis por reflujo, aspiración recurrente, suturas endobronquiales, síndrome de goteo post-nasal o rinosinusitis; relacionado con fármacos tales como: la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Por lo tanto, según una realización adicional de la presente invención, la tos crónica se debe o está asociada con el asma, bronquitis crónica, goteo post-nasal crónico, bronquitis eosinofílica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 20 En una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con el asma, bronquitis crónica, goteo post-nasal crónico, bronquitis eosinofílica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Por lo tanto, según una realización adicional de la presente invención, la tos crónica se debe o está asociada con infecciones crónicas tales como las bronquiectasias, tuberculosis o fibrosis quística.

- 25 En una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada a infecciones crónicas tales como la bronquiectasia, tuberculosis o fibrosis quística.

Por lo tanto, según una realización adicional de la presente invención, la tos crónica se debe o está asociada con tumores pulmonares tales como el carcinoma broncogénico, carcinoma de células alveolares, tumores de vías respiratorias benignas, tumores mediastínicos.

- 30 En una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada a tumores de pulmón tales como el carcinoma broncogénico, carcinoma de células alveolares, tumores benignos de vías respiratorias, tumores mediastinos.

- 35 Por lo tanto, según una realización adicional de la presente invención, la tos crónica se debe o está asociada con una enfermedad cardiovascular tal como la insuficiencia ventricular izquierda, infarto pulmonar o aneurisma aórtico.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada a una enfermedad cardiovascular tal como la insuficiencia ventricular izquierda, infarto pulmonar, aneurisma aórtico.

- 40 Por lo tanto, según una realización adicional de la presente invención, la tos crónica se debe o se asocia con esofagitis por reflujo, aspiración recurrente, suturas endobronquiales, síndrome de goteo post-nasal o rinosinusitis.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con la esofagitis por reflujo, aspiración recurrente, suturas endobronquiales, síndrome de goteo post-nasal o rinosinusitis.

- 45 En una realización adicional, la presente invención proporciona el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico 1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada a la sarcoidosis, enfisema o fibrosis pulmonar idiopática, con asma, bronquitis crónica, goteo post-nasal crónico, bronquitis eosinofílica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), con infecciones crónicas tales como la bronquiectasia, tuberculosis, fibrosis quística, con tumores pulmonares tales como el carcinoma broncogénico, carcinoma de células alveolares, tumores benignos de las vías respiratorias, tumores mediastínicos, con enfermedades cardiovasculares, tales como la insuficiencia del ventrículo izquierdo, infarto pulmonar o aneurisma aórtico.

En una realización adicional, la presente invención proporciona el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-(8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida

(orvepitant) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica debida o asociada con la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) o con tumores de pulmón tales como el carcinoma broncogénico, carcinoma de célula alveolar, tumores de vías respiratorias benignos, tumores de mediastino o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

5 En una realización, el ser humano es un paciente pediátrico.

Las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención pueden formularse de una manera convencional para uso en medicina humana y veterinaria usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Por lo tanto, el compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluso oftálmica y nasal), depot o rectal o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz).

15 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo
20 adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como los agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden
25 contener sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según corresponda.

Las preparaciones para la administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o formularse de manera convencional.

30 El compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración parenteral mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o
35 dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

El compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración dérmica.

40 La administración dérmica puede incluir la aplicación tópica o la administración transdérmica. La aplicación transdérmica se puede realizar mediante parches, emulsiones, pomadas, soluciones, suspensiones, pastas, espumas, aerosoles, lociones, cremas o geles adecuados, como se conoce generalmente en la técnica, específicamente diseñados para el suministro transdérmico de agentes activos, opcionalmente en presencia de potenciadores específicos de la permeabilidad. Las composiciones tópicas también pueden tomar una o más de estas formas. Uno o más compuestos activos pueden estar presentes en asociación con uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables no tóxicos, tales como excipientes, adyuvantes (por ejemplo, tampones), portadores, diluyentes sólidos
45 inertes, agentes de suspensión, conservantes, rellenos, estabilizantes, antioxidantes, aditivos alimentarios, potenciadores de la biodisponibilidad, materiales de recubrimiento, agentes de granulación y desintegración, agentes aglutinantes, etc., y, si se desea, otros ingredientes activos.

La composición farmacéutica puede formularse, por ejemplo, para liberación inmediata, liberación sostenida, liberación pulsada, liberación en dos o más pasos, o como depósito o cualquier otro tipo de liberación.

50 La fabricación de las composiciones farmacéuticas según la presente materia se puede realizar según métodos conocidos en la técnica y se explicará con más detalle a continuación. Se pueden usar auxiliares farmacéuticamente aceptables comúnmente conocidos y usados, así como diluyentes, aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, etc., adecuados, dependiendo del modo de administración deseado, así como de las características particulares del compuesto activo que se usará, tales como la solubilidad, biodisponibilidad etc.

55 Se puede usar cualquier vehículo no tóxico, inerte y eficaz tópico, oral, etc. farmacéuticamente aceptable para formular las composiciones descritas en este documento. Los vehículos bien conocidos utilizados para formular otras

- composiciones terapéuticas tópicas para administración a seres humanos son útiles en estas composiciones. Los ejemplos de estos componentes que son bien conocidos por los expertos en la técnica se describen en *The Merck Index*, decimotercera edición, Budavari et al., editores, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ (2001); el *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook* de la CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association), décima Edición (2004); y la "Inactive Ingredient Guide", Oficina de Administración de la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER), enero de 1996. Ejemplos de tales excipientes, portadores y diluyentes cosméticamente aceptables útiles incluyen el agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de Hank y DMSO, que se encuentran entre los adecuados para su uso en este documento.
- 5
- 10 Estos otros componentes inactivos adicionales, así como las formulaciones y procedimientos de administración efectivos, son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto estándar, tales como Goodman and Gilman: *The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8ª edición, Gilman et al. editores Pergamon Press (1990) y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania (1990).
- 15 En una realización, las presentes composiciones tópicas se formulan en un suero, crema de gel, loción, crema, pomada, gel, aerosol, espuma, líquido espumable, solución (sistema solubilizado), pasta, suspensión, dispersión, emulsión, limpiador de la piel, leche, mascarilla, barra sólida, barra (tal como una pastilla de jabón), formulación encapsulada, formulación microencapsulada, microesferas o nanoesferas o dispersiones vesiculares u otras formas de dosificación tópica cosméticamente aceptables. En el caso de dispersiones vesiculares, las vesículas pueden estar compuestas de lípidos, que pueden ser de tipo iónico o no iónico, o una mezcla de los mismos.
- 20 La formulación puede comprender una o más de una formulación acuosa y/o una formulación anhidra.
- En otra realización, la presente composición cosmética tópica según la materia descrita en este documento puede comprender o consistir en una formulación anhidra, una formulación acuosa o una emulsión.
- Para la administración intranasal, el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse como soluciones para la administración a través de un dispositivo adecuado de dosis medida o unitaria o, alternativamente, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración utilizando un dispositivo de administración adecuado.
- 25 Una dosis propuesta del compuesto (I) es aproximadamente de 0,5 a 30 mg por día. Preferiblemente, es de 1 a 30 mg por día, más preferiblemente de 2,5 a 30 mg por día.
- En una realización, la dosis del compuesto (I) es de 10 mg por día, 20 mg por día o 30 mg por día.
- 30 Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones de rutina con la dosis, dependiendo de la edad y el estado del paciente, y la dosis precisa será, en última instancia, a criterio del médico o veterinario que le atienda. La dosificación también dependerá de la vía de administración.
- Si se desea, pueden emplearse otros agentes terapéuticos junto con los proporcionados en las composiciones descritas anteriormente. La cantidad de ingredientes activos que pueden combinarse con los materiales del vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del huésped tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, y la naturaleza de los ingredientes activos.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis o múltiples dosis diariamente.
- 40 En una realización, el compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se administran por vía oral una vez al día.
- En una realización, las presentes composiciones pueden aplicarse tópicamente una o varias veces al día. En una realización, las presentes composiciones se aplican tópicamente de una a cuatro veces al día. Por ejemplo, comenzando una vez al día y avanzando hacia aplicaciones más frecuentes, si es necesario, es una estrategia.
- 45 En una realización, las presentes composiciones se aplican tópicamente de una a seis veces al día, por ejemplo, por la mañana, al mediodía, por la tarde, y/o por la noche.
- Se entiende, sin embargo, que un nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la actividad del agente activo específico; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la tasa de excreción; posibles combinaciones de fármacos; la severidad de la afección particular que se está tratando; y la forma de administración. Un experto en la técnica apreciaría la variabilidad de tales factores y sería capaz de establecer niveles de dosis específicos usando nada más que la experimentación rutinaria.
- 50 Los parámetros farmacocinéticos tales como la biodisponibilidad, la constante de la tasa de absorción, el volumen aparente de distribución, la fracción no unida, el aclaramiento total, la fracción excretada sin cambios, el metabolismo de primer paso, la constante de la tasa de eliminación, la semivida, y el tiempo de residencia promedio son bien

conocidos en la técnica.

Las formulaciones óptimas pueden ser determinadas por un experto en la técnica dependiendo de consideraciones tales como los ingredientes particulares y la dosis deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (1990, Mack Publishing Co., Easton, PA 18042), páginas 1435-1712, y "Harry's Cosmeticology", 8ª edición (2000, Chemical Publishing Co., Inc., Nueva York, NY 10016). Dichas formulaciones pueden influir en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación *in vivo* y la velocidad de eliminación *in vivo*.

En particular, también se contempla la capacidad de formular composiciones capaces de almacenamiento a largo plazo, sin requisitos de pre-mezclado o composición antes de la aplicación. Específicamente, las presentes composiciones permanecen inesperadamente estables en almacenamiento durante períodos que incluyen entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 3 años, aproximadamente 3 meses y aproximadamente 2,5 años, entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 2 años, entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 20 meses, y alternativamente cualquier período de tiempo entre aproximadamente 6 meses y aproximadamente 18 meses.

Por lo tanto, en otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la tos crónica.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el maleato del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant), para uso en el tratamiento de la tos crónica.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el maleato del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant), como una forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento de la tos crónica.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el maleato del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant), para uso en el tratamiento de la tos crónica refractaria.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidina-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la tos crónica refractaria.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el maleato del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrolo[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant), como una forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento de la tos crónica refractaria.

Los expertos en la materia apreciarán que el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables según la invención se puede usar ventajosamente en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo con antagonistas de los receptores de leucotrienos tales como el montelukast y zafirlukast; bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje tales como la lidocaína, GSK-2339345, benzonatato y CNV1014802; un antagonistas dua del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y un agonista sigma-1 tal como el dextrometorfano; antagonistas del receptor de NMDA tales como la memantina; opioides tales como la codeína y la morfina; análogos de GABA, por ejemplo, la gabapentina y pregabalina; agonista del receptor GABA-B, tales como el baclofeno; norepinefrina; inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, tales como la amitripilina; agonistas de nociceptina/orfanina FQ (NOP)-1 tales como SCH486757; antagonistas del receptor purinérgico P2X3 tales como AF-219 y AF-130; antagonistas del receptor de histamina-1 tales como la clorfeniramina, azelastina, mizolastina, loratadina y cetirizina; fármacos anticolinérgicos tales como el caramifeno edisilato; agentes secretolíticos/mucolíticos tales como el ambroxol, DWJ-1340 y HOB-048; antagonistas del receptor vaniloide-1 (TRPV-1), tales como PAC-14028, VR-611 y XEND-0501; antagonistas del receptor vaniloide-4 (TRPV-4) tales como GSK2193874 y GSK2798745; agonistas de TRPM8 tales como el mentol; análogos de homocisteína tales como la erdosteina; corticosteroides tales como la budesonida y fluticasona; antagonistas del receptor TRPA1 tales como HC-030031 y GRC-17536; agonistas β 2 tales como el salbutamol; antagonistas de receptores muscarínicos tales como el bromuro de ipratropio; inhibidores de la bomba de protones, tales como la ranitidina y el omeprazol; inhibidores del canal BK K+, tales como la teofilina; estabilizadores de mastocitos tales como el cromoglicato disódico; inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-4, por ejemplo, el apremilast; agonistas de receptores cannabinoides tales como CP55940 y JWH133; antagonistas de NK-1 y/o NK-2 y/o NK-3 o inhibidores de sus ligandos afines NK-A y NK-B, inhibidores de SP, por ejemplo, anticuerpo anti-SP; los de mecanismos no caracterizados o desconocidos, que incluyen la levodropropizina, clofedianol, carbetapentano (también conocido como pentoxiverina), levocloperastina, moguisteína, AG-1321001, CCP-01/05/06/07/08, AGPPC-709 y LPCN-1087.

En una realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende (a) el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una segunda sustancia farmacológica y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) para el tratamiento de la tos crónica.

En una realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende (a) el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una segunda sustancia farmacológica y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) para el tratamiento de la tos crónica refractaria.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona de un antagonista del receptor de leucotrieno, bloqueadores de canales de sodio dependientes del voltaje, doble antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y agonistas de sigma-1, antagonistas del receptor de NMDA, opioides, análogos de GABA, agonista del receptor de GABA-B, recaptadores de serotonina/norepinefrina, nociceptina/orfanina FQ (NOP)-1, antagonistas del receptor purinérgico P2X3, antagonistas del receptor de histamina-1, fármacos anticolinérgicos, agentes secretolíticos/mucolíticos, antagonistas del receptor vaniloide-1 (TRPV-1), antagonistas del receptor vaniloide-4 (TRPV-4), análogos de homocisteína, antagonistas del receptor TRPA1 de corticosteroides, agonistas β 2; antagonistas del receptor muscarínico, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores del canal BK K+, estabilizadores de mastocitos, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-4, agonistas del receptor de cannabinoides, antagonistas de NK-1 y/o NK-2 y/o NK-3 o inhibidores de sus ligandos afines NK-A y NK-B, inhibidores de SP y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) para el tratamiento de la tos crónica .

En una realización adicional, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona de un antagonista del receptor de leucotrieno, bloqueadores de canales de sodio dependientes del voltaje, doble antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y agonistas de sigma-1, antagonistas del receptor de NMDA, opioides, análogos de GABA, agonista del receptor de GABA-B, recaptadores de serotonina/norepinefrina, nociceptina/orfanina FQ (NOP)-1, antagonistas del receptor purinérgico P2X3, antagonistas del receptor de histamina-1, fármacos anticolinérgicos, agentes secretolíticos/mucolíticos, antagonistas del receptor vaniloide-1 (TRPV-1), antagonistas del receptor vaniloide-4 (TRPV-4), análogos de homocisteína, antagonistas del receptor TRPA1 de corticosteroides, agonistas β 2; antagonistas del receptor muscarínico, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores del canal BK K+, estabilizadores de mastocitos, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-4, agonistas del receptor de cannabinoides, antagonistas de NK-1 y/o NK-2 y/o NK-3 o inhibidores de sus ligandos afines NK-A y NK-B, inhibidores de SP y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) para el tratamiento de la tos crónica refractaria.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona de entre los antagonistas del receptor purinérgico P2X3, tales como AF-219 o AF-130 o los estabilizadores de mastocitos tales como el cromoglicato disódico o análogos de GABA tales como la gabapentina o pregabalina u opioides tales como la codeína y morfina, y opcionalmente uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) para el tratamiento de la tos refractaria crónica.

AF-219 se corresponde al compuesto 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida.

En una realización, la sal de maleato de orvepitant se utiliza en una combinación con una segunda sustancia farmacológica como se describe anteriormente.

En una realización adicional, la Forma 1 de maleato de orvepitant se utiliza en una combinación con una segunda sustancia farmacológica como se describe anteriormente.

En una realización, la sal de maleato de orvepitant se utiliza en una combinación con una segunda sustancia farmacológica como se describe anteriormente.

En una realización adicional, la Forma 1 de maleato de orvepitant se utiliza en una combinación con una segunda sustancia farmacológica como se describe anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar el alcance de la misma.

Ejemplos

Estudios clínicos

Diseño del estudio para la tos refractaria crónica

5 Se evaluó la Forma 1 del maleato de orvepitant en un estudio piloto abierto para determinar la eficacia de la dosificación múltiple en pacientes masculinos y femeninos con un diagnóstico de tos crónica refractaria al tratamiento durante más de 3 meses. El estudio fue un estudio de 4 semanas con un solo brazo (30 mg de maleato de orvepitant Forma 1 una vez al día) con un seguimiento de 4 semanas. Hubo cinco visitas clínicas programadas; visita de Selección, visita de línea de base, visita de la Semana 1, visita de la Semana 4 (final del período de tratamiento) y una visita de Seguimiento en la semana 8.

10 Los siguientes instrumentos fueron utilizados para evaluar la eficacia:

- Los sujetos fueron equipados con un monitor ambulatorio de la tos (ACM) para registrar la frecuencia objetiva de la tos durante 24 horas en la Selección, y las Semanas 1, 4 y 8
- Cuestionario de calidad de vida específico para la tos (CQLQ): se pidió a los sujetos que completaran este cuestionario en la Selección, y las Semanas 1, 4 y 8
- 15 • Clasificación global del cambio en la Escala de la Frecuencia y Gravedad de la Tos: se pidió a los sujetos que completaran esta escala en las Semanas 1, 4 y 8
- Gravedad de la tos (VAS): los sujetos recibieron un diario para el registro diario de las puntuaciones de VAS de gravedad de la tos

20 Se inscribieron 13 sujetos en el estudio y proporcionaron datos sobre la frecuencia de la tos, la calidad de vida específica para la tos, la calificación global de cambio para la frecuencia y la gravedad de la tos y el VAS de gravedad de la tos, pero a uno de los 13 sujetos le faltaron datos sobre la frecuencia de la tos (día y noche) en la Semana 4.

La variable principal fue el cambio en la frecuencia objetiva de la tos diurna al final del período de tratamiento en la Semana 4 en comparación con la línea de base.

Resultados

25 Se observaron mejorías estadísticamente significativas tanto en las medidas objetivas como en las subjetivas de la frecuencia y gravedad de la tos en este estudio piloto, así como en las evaluaciones de calidad de vida específica para la tos y Tasa de cambio global.

Variable principal:

30 Como se ilustra en las Figuras 1 y 2, se observó una reducción significativa (-18,9 toses/hora (-26%) cambio promedio desde la línea de base), como se derivó de un modelo de regresión binomial negativo, para la variable principal del cambio en la frecuencia de tos objetiva diurna en la Semana 4 en comparación con la línea de base ($p < 0,001$).

Variabes secundarias

35 Frecuencia de la tos objetiva durante el día: como se indica en las Figuras 1 y 2, hubo una reducción significativa en la frecuencia de la tos objetiva durante el día en la Semana 1 (-27,0 toses/hora (-38%) cambio promedio desde la línea de base) y en la Semana 8 (-20,4 toses/hora (-28%) cambio promedio con respecto al valor basal) ($p = 0,001$ y $p = 0,02$, respectivamente), pero ningún cambio significativo en la frecuencia de la tos objetiva diurna en la Semana 8 en comparación con la Semana 4 ($p = 0,86$).

40 Frecuencia de la tos objetiva nocturna: hubo una reducción significativa (-3,1 toses/hora (-66%) cambio promedio con respecto al valor de línea de base) en la frecuencia de la tos objetiva nocturna en la Semana 8 en comparación con el valor inicial ($p = 0,017$), sin embargo, no hubo una reducción significativa en el promedio de la frecuencia de la tos durante la noche en las Semanas 1 y 4 en comparación con la línea de base, o entre las Semanas 4 y 8 ($p=0,19$, $p=0,65$, $p=0,10$, respectivamente).

45 Cuestionario de calidad de vida específica para la tos: los resultados del CQLQ mostraron una reducción significativa en la puntuación general en las Semanas 1, 4 y 8 en comparación con la línea de base (cambios promedio de -4,0, -4,4 y -3,4; $p < 0,001$, $p=0,005$ y $p=0,033$ respectivamente) y ninguna diferencia significativa en la puntuación general entre las Semanas 4 y 8 ($p=0,52$). Se observaron cambios significativos con respecto a la línea de base en la mayoría de los dominios, ya sea en la Semana 1 o en la Semana 4, con cambios significativos en la línea de base en las Semanas 1, 4 y 8, tanto para los dominios psicosociales como para los físicos extremos. No se observaron cambios significativos para el dominio emocional. No se observaron cambios significativos desde la Semana 4 a la Semana 8

50 para ninguno de los dominios.

Tasa global del cambio: más sujetos se sintieron mejor en términos de frecuencia de la tos en la Semana 1 (n = 9) y en la Semana 4 (n = 7) en comparación con la línea de base, que los que se sintieron igual (n=4 y n=5 respectivamente). La puntuación promedio de mejoría en ambas Semanas 1 y 4 fue de 3 (algo mejor). Ningún sujeto se sintió peor en la Semana 1 y en la Semana 4. Para la Semana 8, el número de sujetos que se sintieron mejor se redujo (n=3), con más sintiéndose igual (n=7) y algunos sintiéndose peor (n=3). Se observó una significación estadística cuando se usaron pruebas de homogeneidad marginal para comparar los resultados "mejor / igual / peor" de la Semana 8 con las Semanas 1 y 4 (p=0,02 y p=0,05 respectivamente), con menos sujetos sintiéndose mejor en la Semana 8. Más sujetos se sintieron mejor en términos de la gravedad de la tos en la Semana 1 (n = 8) en comparación con la línea de base, que los que se sintieron igual (n=5). La puntuación promedio de mejoría fue 4 (moderadamente mejor) en la Semana 1 y 3 (algo mejor) en la Semana 4. Ningún sujeto se sintió peor en la Semana 1 o en la Semana 4. En la Semana 8, el número de sujetos que se sintieron mejor se había reducido (n=4), con más sintiéndose igual (n=6) y algunos sintiéndose peor (n=3). Se observó una significación estadística al comparar los resultados de la Semana 8 con la Semana 1 (p=0,05), con menos sujetos sintiéndose mejor en la Semana 8. Los análisis especiales mostraron evidencia de una relación entre las calificaciones objetivas y subjetivas para los cambios en la tos. Los sujetos que calificaron los síntomas de la frecuencia de la tos y la gravedad de la tos como "mejores", tendieron a tener una mayor disminución en las tasas de tos diurna por hora que aquellos que calificaron sus síntomas como iguales / peores. No hubo una relación aparente con las tasas de tos nocturna por hora.

Escala analógica visual de la severidad de la tos (VAS). Se observó una disminución significativa desde la línea de base en la severidad de la tos diurna, medida por la severidad de la tos VAS, durante la Semana 2 del estudio (-39% de cambio promedio con respecto al valor de línea de base, p=0,002) y continuó hasta la Semana 6 del estudio (-14% de cambio promedio desde la línea de base, p=0,001). Del mismo modo, hubo una disminución significativa desde la línea de base en la severidad de la tos nocturna durante la Semana 1 del estudio (-14% de cambio promedio desde la línea de base, p=0,01) que permaneció hasta la Semana 6 de estudio (-18% de cambio promedio desde la línea de base, p=0,017).

Estudios clínicos en pacientes con tos crónica asociada a IPF

Se evalúa la Forma 1 del maleato de orvepitant en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con tos asociada a IPF; se evalúa la disnea.

El estudio es un ensayo de dos brazos con 30 mg de maleato de orvepitant Forma 1 y placebo administrado una vez al día durante 2 semanas con un seguimiento de 2 semanas. Hay 25 sujetos en cada brazo. Hay 4 visitas clínicas programadas; visita de Selección, visita de línea de base, visita de la Semana 2 (final del período de tratamiento) y una visita de Seguimiento de la Semana 4.

Los siguientes instrumentos se utilizan para evaluar la eficacia:

- Los sujetos están equipados con un monitor ambulatorio de la tos (ACM) para registrar la frecuencia objetiva de la tos durante 24 horas en la Selección (valor de línea de base) y en la Semana 2
- Cuestionario de calidad de vida específico para la tos: se pide a los sujetos que completen este cuestionario en la Selección, línea de base, y Semanas 2 y 4
- Escala de clasificación global de cambio para la frecuencia y severidad de la tos: se solicita a los sujetos que completen esta escala en las Semanas 2 y 4
- Severidad de la tos VAS: los sujetos reciben un diario para el registro diario de las puntuaciones de VAS de severidad de la tos
- Escalas de falta de aliento. Cuestionario de dificultad respiratoria de la Universidad de San Diego y Escala Borg CR10. Se les pide a los sujetos que completen este cuestionario en Selección, línea de base, y Semanas 2 y 4

La variable principal es el cambio en la frecuencia objetiva de la tos diurna al final del período de tratamiento en la Semana 2 en comparación con la línea de base.

Estudios clínicos en pacientes con tos crónica debida a tumores pulmonares:

La Forma 1 de maleato de orvepitant se evalúa en un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con tos crónica debida a tumores de pulmón.

El estudio es un ensayo de dos brazos con 30 mg de maleato de orvepitant Forma 1 y placebo administrado una vez al día durante 2 semanas con un seguimiento de 2 semanas. Hay 25 sujetos en cada brazo. Hay 4 visitas clínicas programadas; visita de Selección, visita de línea de base, visita de la Semana 2 (final del período de tratamiento) y una visita de Seguimiento de la Semana 4.

Los siguientes instrumentos se utilizan para evaluar la eficacia:

Los sujetos están equipados con un monitor ambulatorio de la tos (ACM) para registrar la frecuencia objetiva de la tos durante 24 horas en la Selección (valor de línea de base) y en la Semana 2

5 Puntuación en la escala de tos en el cáncer de pulmón de Manchester (MCLCS, por sus siglas en inglés) - puntuación de calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón: se solicita a los sujetos que completen este cuestionario en la visita de selección, línea de base, y Semanas 2 y 4

Clasificación global de cambio para la escala de frecuencia y severidad de la tos: se solicita a los sujetos que completen esta escala en las Semanas 2 y 4

Severidad de la tos VAS: los sujetos reciben un diario para el registro diario de las puntuaciones de VAS de severidad de la tos

10 Escalas de falta de aliento. Cuestionario de insuficiencia respiratoria de la Universidad de San Diego y/o Escala Borg CR10 y/o Escala de disnea del cáncer. Se solicita a los sujetos que completen este cuestionario en la visita de Selección, línea de base, y Semanas 2 y 4

La variable principal es el cambio en la frecuencia objetiva de la tos diurna al final del período de tratamiento en la Semana 2 en comparación con la línea de base.

15 Composiciones farmacéuticas

La Forma 1 del maleato de orvepitant normalmente, pero no necesariamente, se formulará en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma 1 del maleato de orvepitant.

20 Los comprimidos de la Forma 1 del maleato de orvepitant se han formulado como comprimidos redondos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, que contienen 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg y 60 mg de orvepitant que proporcionan una liberación inmediata del ingrediente activo para la administración oral.

La lista de excipientes y la composición cuantitativa de los comprimidos se presentan en las Tablas 1-3 a continuación.

Tabla 1 Composición de los comprimidos de maleato de orvepitant Forma I

Componente	Cantidad (mg/comprimidos)				Función
	10 mg	30 mg	50 mg	60 mg	
Núcleo del comprimido					
Maleato de Orvepitant Forma 1	11,85 ¹	35,54 ²	59,23 ³	71,09 ⁴	Activo
Celulosa microcristalina	60,00	149,22	60,00	79,39	Relleno
Lactosa monohidrato	201,90	95,54	154,52	122,12	Relleno
Croscarmelosa sódica	9,00	5,92	9,00	11,85	Desintegrante
Hipromelosa	15,00	10,78	15,00	12,55	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,25	3,00	2,25	3,00	Lubricante
Agua purificada ⁵	qs	qs	qs	qs	Fluido de granulación
Dosis unitaria total	300,00	300,00	300,00	300,00	-
Recubrimiento					
Opadry® blanco OY-S-28876	9,00	9,0	9,00	9,0	Agente de recubrimiento
Agua purificada ⁵	qs	qs	qs	qs	Agente de suspensión

1. Correspondiente a 10,0 mg como orvepitant

25 2. Correspondiente a 30,0 mg como orvepitant.

3. Correspondiente a 50,0 mg como orvepitant

4. Correspondiente a 60,0 mg como orvepitant

5. Eliminada durante el procesamiento. No aparece en el producto final.

Tabla 2. Maleato de orvepitant Forma 1 30% p/p granulado

Material y especificación	Cantidad de la unidad de la fórmula maestra (% p/p)
Maleato de Orvepitant	30,00*
Hipromelosa 2910	5,00
Lactosa monohidrato	33,50
Celulosa microcristalina	30,00
Croscarmelosa sódica	1,50

*correspondiente al 25,32% p/p como base libre

Tabla 3 Composición de los comprimidos de maleato de Orvepitant de Forma 1

Componente	Cantidad (mg/comprimido)			Función
	10 mg	20 mg	30 mg	
Núcleo del comprimido				
Gránulo del maleato de orvepitant ¹ de la Tabla 2 (30,00% p/p)	39,49 ²	78,99 ³	118,48 ⁴	Activo
Lactosa monohidrato	188,51	149,01	109,52	Relleno
Celulosa microcristalina	60,00	60,00	60,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	9,00	9,00	9,00	Desintegrante
Estearato de magnesio ⁵	3,00	3,00	3,00	Lubricante
Agua purificada ⁶	qs	qs	qs	Fluido de granulación
Dosis unitaria total	300,00	300,00	300,00	-
Recubrimiento				
Opadry® blanco OY-S-28876 ⁷	9,0 ⁷	9,0 ⁷	9,0 ⁷	Agente de recubrimiento
Agua purificada ⁶	qs	qs	qs	Agente de suspensión

1. La cantidad real de la Forma 1 de maleato de orvepitant se puede ajustar según la pureza del fármaco de entrada.

5 2. Correspondiente a 10,0 mg como orvepitant

3. Correspondiente a 20,0 mg como orvepitant

4. Correspondiente a 30,0 mg como orvepitant.

5. De origen vegetal.

6. Eliminada durante el procesamiento. No aparece en el producto final.

10 7. El peso del recubrimiento de película aplicado por comprimido puede variar dependiendo de la eficiencia del proceso, pero generalmente es del 3% p/p del peso del núcleo del comprimido.

Los comprimidos de maleato de orvepitant, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 50 mg y 60 mg se fabricaron utilizando procesos de granulación húmeda, mezcla en seco, compresión de comprimidos y revestimiento de película.

15 El maleato de orvepitant como fármaco, lactosa monohidrato, hipromelosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica se tamizaron y se mezclaron en seco en un granulador mezclador de alto cizallamiento durante aproximadamente 5 minutos. Se pulverizó el agua de granulación sobre la mezcla seca del fármaco, lactosa monohidrato, hipromelosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica. El gránulo húmedo se secó aproximadamente a 65° C en un secador de lecho fluido durante aproximadamente 45 minutos (< 2% LOD, baja en sequedad), se molió usando un molino cónico (tamaño de malla 813 µm) y se mezcló en un mezclador bin blender

20

con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió el estearato de magnesio para la lubricación en el mezclador de bin blender y la mezcla se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.

5 La mezcla se comprimió usando una máquina de compresión de comprimidos rotatoria adecuada para obtener comprimidos no recubiertos. Se cargó en un recipiente de mezcla Opadry® White OY-S-28876 con agua purificada y se preparó la suspensión de recubrimiento de la película con agitación. Los comprimidos se recubrieron con la película en un recubridor de cubeta adecuado (aproximadamente un 3% de ganancia de peso).

10 La descripción anterior describe completamente la invención, incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente divulgadas en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los ejemplos en este documento deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

REIVINDICACIONES

1. El ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la tos crónica.
- 5 2. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1, en donde la tos crónica es la tos crónica refractaria.
3. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la tos crónica se debe a o se asocia con la sarcoidosis, enfisema o fibrosis pulmonar idiopática (IPF).
- 10 4. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la tos crónica se debe a o está asociada con el asma, bronquitis crónica, goteo post-nasal crónico, bronquitis eosinofílica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).
5. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la tos crónica se debe o está asociada con infecciones crónicas tales como las bronquiectasias, tuberculosis o fibrosis quística.
- 15 6. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la tos crónica se debe o está asociada con tumores pulmonares tales como el carcinoma broncogénico, carcinoma de células alveolares, tumores benignos de las vías respiratorias o tumores mediastínicos.
- 20 7. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la tos crónica se debe o está asociada con una enfermedad cardiovascular tal como la insuficiencia ventricular izquierda, infarto pulmonar o aneurisma aórtico.
8. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la tos crónica se debe o está asociada con la esofagitis por reflujo, aspiración recurrente, suturas endobronquiales, síndrome de goteo post-nasal o rinosinusitis.
- 25 9. El orvepitant o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del orvepitant es el maleato.
10. El maleato de orvepitant para uso según la reivindicación 9, en donde el maleato de orvepitant es la Forma 1 de maleato de orvepitant.
- 30 11. El ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más agentes terapéuticos, seleccionados de entre los antagonistas del receptor purinérgico P2X3, los antagonistas del receptor muscarínico o los agonistas beta-2 adrenérgicos; para su uso en el tratamiento de la tos crónica.
12. Una combinación para uso según la reivindicación 11, en donde la tos crónica es la tos refractaria crónica.
- 35 13. Una combinación para uso según la reivindicación 11 o 12, en donde los antagonistas del receptor purinérgico P2X3 son 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida (AF-219) o AF-130.
14. Una combinación para uso según la reivindicación 11 o 12, en donde el agonista beta-2 adrenérgico es el salbutamol.
15. Una combinación para uso según la reivindicación 11 o 12, en donde el antagonista del receptor muscarínico es el bromuro de ipratropio.
- 40 16. Una combinación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde la sal farmacéuticamente aceptable del orvepitant es el maleato.
17. Una combinación para uso según la reivindicación 16, en donde el maleato de orvepitant es la Forma 1 cristalina anhidra.
- 45 18. Una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de la tos crónica.
- 50 19. Una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2- α]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente

aceptables para uso según la reivindicación 18, en donde la tos crónica es la tos refractaria crónica.

20. Una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables para uso según la reivindicación 18 o 19, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de orvepitant es el maleato.

21. Una composición farmacéutica que comprende el ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida (orvepitant) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables para uso según la reivindicación 20, en donde el maleato de orvepitant es la Forma 1 cristalina anhidra.

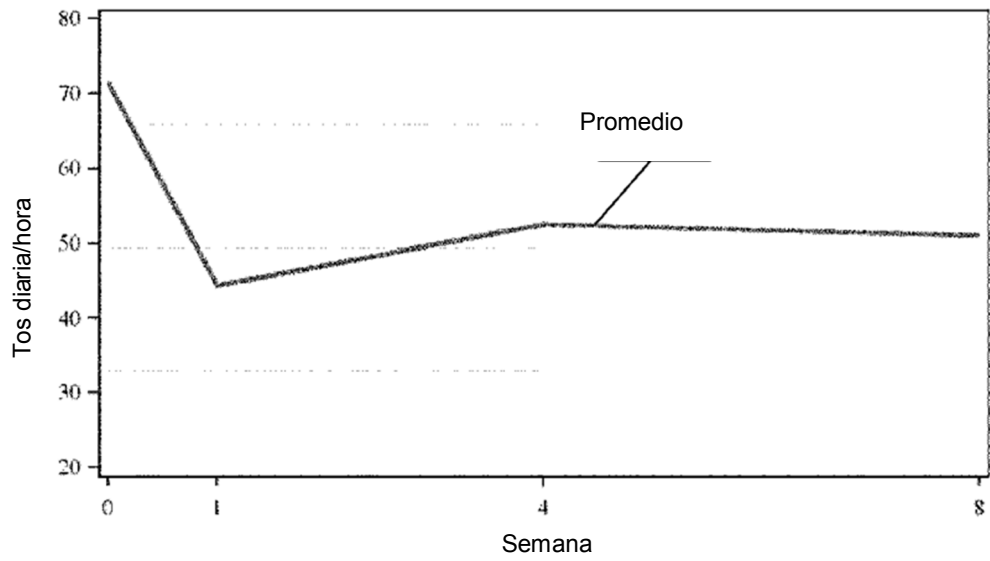


Figura 1. Frecuencia de la tos diaria medida objetivamente (valores absolutos)

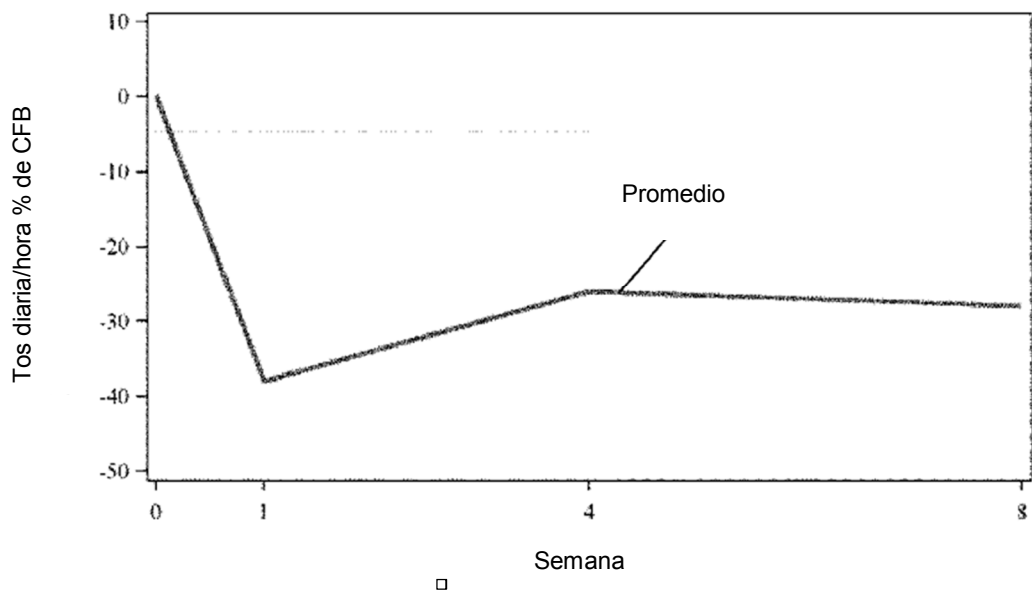


Figura 2. Frecuencia de la tos diaria medida objetivamente (valores %)