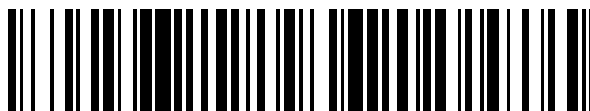


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 662**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2013** **PCT/EP2013/071093**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014** **WO14057003**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2013** **E 13774189 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 2906219**

54 Título: **Orvepitant para el tratamiento del prurito crónico**

30 Prioridad:

11.10.2012 US 201261712499 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

EMILIANGELO, RATTI y
MICHAEL, TROWER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 750 662 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).

DESCRIPCION

Orvepitant para el tratamiento del prurito crónico

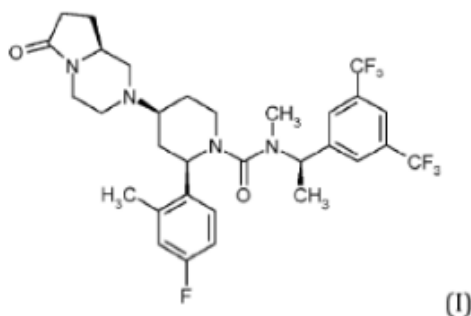
Campo de la invención.

5 Esta invención se refiere al compuesto [1-(R)- (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y a composiciones farmacéuticas que lo contienen, para su uso en el tratamiento del prurito, y a combinaciones para tal uso.

Antecedentes de la invención.

10 El documento WO2003/066635 describe varios derivados de diazabicyclo que tienen actividad antagonista de los receptores de NK1, incluyendo la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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, (también conocidos como orvepitant).

15 El orvepitant, conocido de otra forma como [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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, tiene la siguiente estructura química (I):



En adelante, cualquier referencia al orvepitant se refiere al compuesto (I).

Orvepitant puede también conocerse como:

Nombre del registro CAS.

20 1-Piperidinacarboxamida, N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil) fenil] etil] -2- (4-fluoro-2-metilfenil) -4-[(8aS)-hexahidro-6-oxopirrol[1,2- α] pirazin-2(1H)-il]-N-metil-, (2R, 4S)

y

Nombre de la IUPAC:

25 (2R,4S)-N-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil) fenil] etil] -2- (4-fluoro-2-metilfenil) -N-metil-4 - [(8aS)-6-oxohexahidropirrol[1,2- α] pirazin-2(1H)-il] -1-piperidinacarboxamida.

Una sal preferida del compuesto (I) es su sal hidroc্লoruro, que se conoce de otro modo como clorhidrato de orvepitant.

Otra sal preferida del compuesto (I) es su sal maleato, que se conoce de otro modo como maleato de orvepitant.

30 El documento WO2009/124996 describe una nueva forma cristalina de maleato de orvepitant, concretamente la forma cristalina anhidra (Forma 1).

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

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

Ahora los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que el compuesto (I) o sus sales

farmacéuticamente aceptables también son útiles en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

El prurito puede definirse como una sensación desagradable que estimula el deseo de rascarse.

5 Así pues, de acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD-10-CM), se define el prurito como una sensación intensa de picor que produce la urgencia de friccionar o rascar la piel para obtener alivio.

10 El prurito es una percepción fisiológica en la red neuronal sensorial en la piel que, junto con el dolor y los estímulos físicos o mecánicos, sirve como sistema de alerta contra potenciales amenazas corporales, y es una parte integrante de los síntomas del paciente en numerosas enfermedades dermatológicas y sistémicas. El prurito puede tener un impacto drástico sobre la calidad de vida y puede empeorar de forma considerable el estado general y la capacidad del paciente.

Sólo en la pasada década ha recibido el prurito la atención de la investigación científica y, a pesar de los avances realizados en la comprensión de esta condición, todavía hay muchos mecanismos subyacentes en su patofisiología que siguen siendo desconocidos (Ständer S et al., *Journal of the Germany Society of Dermatology* (2011), 9: 456 – 463).

15 En los últimos años, el prurito ha sido definido como una sensación autónoma independiente del dolor, y se han identificado neuronas específicas del picor, mediadores, neuronas espinales y áreas corticales.

20 El prurito está mediado por terminaciones nerviosas libres de fibras nerviosas no mielinizadas que están ubicadas en la unión dermoepidérmica y dentro de la epidermis. Para varias enfermedades que implican picor, tal como la dermatitis atópica, el prurigo nodular y la dermatitis alérgica de contacto, se ha sugerido que el aumento de la producción y de la liberación del “factor de crecimiento nervioso” (NGF) de células residentes de la piel tales como teraquinocitos o mastocitos, conduce a un aumento de las “fibras picantes” intraepidérmicas en la piel conduciendo posiblemente a la exacerbación del prurito (Ikoma A et al. *Nat. Rev. Neuroscience* (2006), 7 (7): 535 – 547).

25 Junto con las fibras nerviosas, los mastocitos de la piel desempeñan también un importante papel en la mediación del prurito. Los mastocitos pueden liberar numerosos mediadores biológicamente activos como resultado de estímulos específicos (mediados por el receptor) o no específicos (por ejemplo vía mecánica o química) (Metz y Maurer, *Trends Immunol.* (2007), 28 (5): 234 – 241). Algunos de estos productos de mastocitos están caracterizados por su potente efecto inductor del picor. Los ejemplos de productos de mastocitos incluyen la histamina, proteasa, mediadores de lípidos tales como leucotrieno B4 y prostaglandinas.

30 También hay unas pocas sustancias que o bien provocan prurito sin afectar directamente a las fibras nerviosas o bien median en el prurito indirectamente a través de la activación de los mastocitos de la piel. Aunque estos se citan ampliamente como liberadores de histamina, la activación de los mastocitos como se describió anteriormente puede también conducir a la liberación de otras sustancias inductoras del prurito. Entre los activadores de los mastocitos más relevantes en enfermedades pruríticas están los neuropéptidos tales como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el SP.

35 En particular, se plantea la hipótesis de que el SP induce el picor, después de su liberación de los nervios sensoriales, por activación de los mastocitos dérmicos y otros tipos de células (incluyendo células del sistema inmunitario) con el resultado de la liberación de histamina (mastocitos) y otros mediadores pro-inflamatorios (Divito SJ et al. *Immunol. Res.* (2011), 50 (2-3) 195 – 201). Se ha demostrado que los mastocitos se acumulan en la piel lesionada de pacientes de cáncer tratados con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico erlotinib, y se ha propuesto que la activación de estos mastocitos por el SP cuenta para el prurito experimentado por sujetos a los que se ha administrado tales inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Gerber PA et al. *J Am Acad Dermatol* (2010), 63 (1):163 – 5; *N Engl J Med* (2011), 364 (5): 486 – 7). En ratones hay alguna evidencia de que el prurito activado por SP implica también un mecanismo no-histamina/no-mastocito dependiente ya que el picor inducido por SP ni es inhibido por anti-histaminas ni en animales deficientes en mastocitos. El rascado de la piel es un comportamiento observado generalmente en pacientes con prurito que frecuentemente exacerba las lesiones originales. En un modelo de ratón, después de la estimulación del picor de piel, los mastocitos se desgranulan significativamente en algunos minutos, desapareciendo inmediatamente las fibras nerviosas inmunorreactivas al SP de las fibras nerviosas sensoriales, indicando la rápida secreción y agotamiento del SP; el bloqueo por un antagonista de NK-1 suprimió estas disminuciones inducidas por el picor en las fibras nerviosas inmunorreactivas al SP (Yamaoka et al. *J Dermatol Sci* (2007), 48 (2): 123 – 132).

55 Se ha demostrado también que la inyección intradérmica de SP en la piel tanto de animales (Andoh T et al. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 286 (3): 1140 – 1145) como de seres humanos (Thomsen JS et al. *British J Dermatology* (2002), 146 (5): 792 – 800) induce el picor y el rascado. A pesar de que siendo el SP un importante neuropéptido que media el prurito, la eficacia clínica de los antagonistas de NH-1 para el tratamiento del prurito ha de ser aun completamente evaluado y aclarado (Tey HL y Yosipovitch *British Journal Pharmacology* (2011), 165: 5 – 17). El síntoma de picor crónico representa una carga universal en la comunidad así como en poblaciones concretas (Weisshaar E y Dalgard F, *Acta Derm. Venereol* (2009), 89: 339 – 350). Es deseable trasladar estas recientes mejoras en la comprensión de la patofisiología del prurito a nuevas terapias.

Las opciones terapéuticas para el prurito son limitadas y el tratamiento es sub-óptimo, hay un requerimiento de fármacos anti-prurícticos nuevos y eficaces para satisfacer las necesidades significativas pendientes.

Clasificación del prurito.

- 5 Dado que el prurito ocurre en muchas enfermedades de diferentes etiologías, existen varios sistemas de clasificación para el prurito. El prurito ha sido reclasificado recientemente por el Foro Internacional para el Estudio del Picor (IFSI) en 2007 (Ständer S et al. *Acta Derm Venereol* (2007), 87: 291 – 294).

De acuerdo con este sistema de clasificación, el prurito se puede distinguir como agudo y crónico, definiéndose este último como prurito que dura 6 o más semanas y ha sido clasificado en los siguientes grupos.

Grupo I. El primer grupo se denomina prurito en la piel inflamada enferma primaria.

- 10 Muchas enfermedades de la piel van acompañadas de picor. Comprenden enfermedades cutáneas inflamatorias, infecciosas o autoinmunitarias, genodermatosis, reacciones a medicamentos, dermatosis del embarazo y linfomas de la piel, todas las cuales conducen a cambios específicos de la piel descritos en otra parte.

Las enfermedades subyacentes de acuerdo con el Grupo I incluyen la Categoría I.

Categoría I. Prurito asociado o debido a un trastorno, enfermedad o afección dermatológica como:

- 15 Dermatitis inflamatoria incluyendo dermatitis o eccema atópicos, psoriasis, dermatitis irritante o de contacto, eczema irritante o de contacto, urticaria, piel seca, reacciones adversas a medicamentos, cicatrices, prurito anal, prurito escrotal, prurito vulvar y “dermatosis invisible”.

Dermatitis infecciosas que incluyen infecciones micóticas, bacterianas y virales, y foliculitis, sarna, pediculosis, reacciones a los artrópodos y picaduras de insectos.

- 20 Dermatitis autoinmunitarias que incluyen dermatosis vesiculares, especialmente dermatitis herpetiforme de Duhring, penfigoide ampolloso y dermatomiositis.

Genodermatosis, incluyendo la enfermedad de Darier, la enfermedad de Hailey-Hailey, ictiosis, el síndrome de Sjögren-Larsson y la epidermolisis ampollosa pruriginosa.

- 25 Dermatitis del embarazo, incluyendo erupción polimórfica del embarazo, penfigoide gestacional y prurigo gestacional.

Neoplasias que incluyen linfoma cutáneo de células T (especialmente variantes eritrodermicas y síndrome de Sézary y micosis fungoide), linfoma cutáneo de células B e infiltrados leucémicos de la piel.

Grupo II. Prurito en piel primaria no enferma, no inflamada.

- 30 Los pacientes con enfermedades pruriginosas de origen sistémico, neurológico o psicosomático/psiquiátrico experimentan prurito sin ninguna lesión cutánea, excepto posibles lesiones por rascados secundarios. Las enfermedades sistémicas que conducen a picor incluyen trastornos endocrinos y metabólicos, infecciones, enfermedades hematológicas y linfoproliferativas, neoplasias sólidas y prurito inducido por fármacos.

Las enfermedades subyacentes de acuerdo con el Grupo II incluyen la Categoría II-IV.

Categoría II. Prurito asociado con, o debido a un trastorno sistémico, enfermedad o afección, tal como:

- 35 Enfermedades endocrinas y metabólicas, incluyendo insuficiencia renal crónica, enfermedades hepáticas con o sin colestasis, hipertiroidismo, malabsorción, prurito perimenopáusico y diabetes mellitus.

Enfermedades infecciosas que incluyen infección por HIV, infección por HCV, varicela, helmintosis y parasitosis.

Enfermedades hematológicas y linfoproliferativas que incluyen deficiencia de hierro, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y plasmocitoma.

- 40 Neoplasias viscerales que incluyen tumores sólidos de cuello uterino, próstata o colon y síndrome carcinoide.

Embarazo incluyendo prurito gravídico con y sin colestasis.

- 45 Prurito inducido por fármacos, como opioides, inhibidores de la ACE, amiodarona, hidroclorotiazida, estrógenos, simvastatina, hidroxietil almidón, alopurinol; la sección también incluye prurito inducido por quimioterapia como resultado del tratamiento con agentes tales como inhibidores de quinasas (por ejemplo, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico como erlotinib y cetuximab).

Categoría III. Prurito asociado con, o debido a un trastorno, enfermedad o afección neurogénica como:

Origen neurogénico (sin daño neuronal) incluyendo picor hepático con aumento de opioides μ endógenos (desinhibición del picor).

Enfermedades neuropáticas (el daño neuronal causa picor) incluyendo esclerosis múltiple, neoplasias, abscesos, infartos cerebrales o espinales, prurito braquiorradial, nostalgia parestésica, neuralgia posherpética, vulvodinia y neuropatía de fibras pequeñas.

Categoría IV. Prurito asociado con, o debido a un trastorno, enfermedad o afección somatomorfos, como enfermedades psiquiátricas/psicosomáticas, que incluyen depresión, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo compulsivos, esquizofrenia, alucinosis táctil y fatiga.

Grupo III. Prurito que presenta lesiones severas crónicas secundarias por rascado.

El prurito crónico conduce con frecuencia a reacciones mecánicas, como rascarse, frotarse o pellizcarse. Rascarse puede inducir daños variables en la piel, que se presentan como excoriaciones, costras, liquenificación, pápulas y nódulos. Estas lesiones pueden resolverse dejando hiperpigmentación o hipopigmentación y cicatrices atróficas de la piel. Varias lesiones en diferentes etapas y tamaños pueden coexistir en pacientes con prurito crónico. Algunas de estas manifestaciones clínicas se resumen utilizando términos tales como liquen simple crónico, liquen de Vidal, liquen amiloidoso, amiloidoso macular y prurigo nodular. Todos estos representan lesiones secundarias adquiridas inducidas por rascado crónico.

El origen subyacente puede ser una piel o enfermedades sistémicas en la Categoría I a IV.

También se han identificado las siguientes categorías:

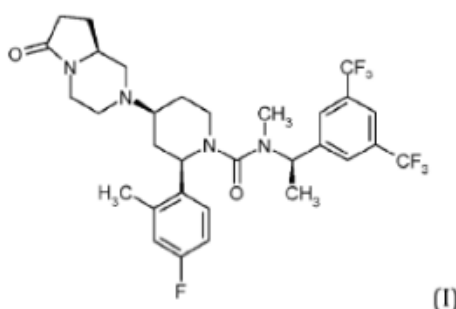
Categoría V. Prurito asociado con el solapamiento de trastornos, enfermedades o afecciones descritas en las Categorías I a IV.

Categoría VI, prurito asociado o debido a un trastorno, enfermedad o afección desconocidos.

Sumario de la invención.

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción de métodos de tratamiento y usos para la fabricación de un medicamento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

La solución proporcionada por la presente invención es la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 (conocido también como orvepitant), que tiene la siguiente estructura química (I)



o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, para su uso en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatorias.

En un primer aspecto de la misma, la invención proporciona el uso de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

En otro aspecto de la misma, la invención proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

- 5 En otra realización, se utiliza la sal maleato de orvepitant en el tratamiento del prurito.

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

Breve descripción de los dibujos.

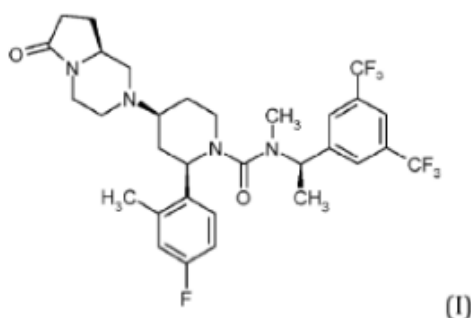
- Figura 1. Frecuencia acumulativa de rascado de las extremidades posteriores inducida por inyección intradérmica del agonista específico del receptor NK-1 GR73632 en el jerbo mongol después de la administración oral de maleato de orvepitant.

Figura 2. Duración acumulada del rascado de las extremidades posteriores inducida por la inyección intradérmica del agonista específico del receptor de NK-1 GR73632 en el jerbo mongol después de la administración oral de maleato de orvepitant.

Descripción detallada de la invención.

- 15 La presente invención se refiere al uso de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una sal aceptable farmacéuticamente o un solvato de la misma, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

- 20 La [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 (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 nº WO2003/066635, WO2009/124996 y WO2007/048642.

- 25 Específicamente, los Ejemplos 9a y 11 del documento WO2003/066635 describen la síntesis del compuesto (I) como base libre y como sal hidrocloreto, respectivamente. Las formas cristalinas específicas de la sal hidrocloreto, concretamente las formas cristalinas anhidras y dihidratadas, se describen en los Ejemplos 11a y 11b, respectivamente. El Ejemplo 11c describe la síntesis del compuesto (I) como una sal maleato. Los ejemplos 2 - 8 del documento WO2009/124996 describen la síntesis de la sal maleato del compuesto (I) como una forma cristalina anhidra (Forma I). El Ejemplo 1 del documento WO2007/048642 describe un proceso para preparar un producto intermedio en la síntesis del compuesto (I).

- Se apreciará que, para su 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 clorhidrato, bromhidrato, sulfato, alquil- o aril-sulfonato, por ejemplo metanosulfonato, también conocido como mesilato o p-toluenosulfonato (conocido de otra forma como tosilato), fosfato, acetato, citrato, succinato, tartrato, fumarato y maleato.

Una de estas sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) para su uso de acuerdo con la presente invención es la sal maleato (maleato de orvepitant).

- 40 Ciertas sales del compuesto (I) pueden existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Del mismo modo, se entiende que las sales del

compuesto (I) pueden existir en formas tautómeras y estas 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.

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

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o disolventes muy propensos a formar enlaces de hidrógeno, como agua, etanol, alcohol isopropílico y N-metil pirrolidinona, pueden usarse para formar solvatos. Los métodos para la identificación de materiales solvatados incluyen, pero no se limitan a ellos, RMN y microanálisis.

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

El polimorfismo se define como la capacidad de un elemento o compuesto para cristalizar en más de una fase cristalina distinta. Así pues, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, si bien, dado que las propiedades de cualquier sólido dependen de su estructura, diferentes polimorfos pueden exhibir diferentes propiedades físicas, como diferentes perfiles de solubilidad, diferentes puntos de fusión, diferentes perfiles de disolución, diferentes fotoestabilidad y/o termoestabilidad, 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 disolvente, a hidratos.

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

Se ha determinado ahora que el compuesto (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

De acuerdo con IFSI en 2007 (Ständer S et al, *Acta Derm Venereol* (2007), 87: 291 – 294), el prurito se puede distinguir como agudo y crónico, durando 6 o más semanas este último definido como prurito y ha sido clasificado en los siguientes grupos:

Grupo I. Prurito en la piel inflamada y enferma primaria.

Grupo II. Prurito en piel primaria no enferma, no inflamada.

Grupo III. Prurito que presenta lesiones secundarias severas crónicas por rascado.

En una realización de la invención, el compuesto para uso de acuerdo con la presente invención es [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato (maleato de orvepitant).

En una realización de la invención, el compuesto para uso de acuerdo con la presente invención es [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1) (Forma 1 de maleato de orvepitant).

Debe entenderse que todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos utilizados en la memoria y en las reivindicaciones se modifican en todos los casos por el término "aproximadamente".

Debe entenderse que los términos "un" y "uno" tal como se usan en el presente documento se refieren a "uno o más" de los componentes citados. Para un experto en la materia será claro que el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente otra cosa.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares se refieren a la obtención del efecto farmacológico, fisiológico, dermatológico o cosmético deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una afección o enfermedad o trastorno o síntoma del mismo y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o completa para una afección o enfermedad o trastorno y/o síntoma o efecto adverso atribuible a la afección o enfermedad o trastorno.

"Tratamiento", por lo tanto, cubre por ejemplo cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) evitar que la afección o enfermedad, trastorno o síntoma del mismo ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección o enfermedad o trastorno, pero al que aún no se ha diagnosticado que lo padece; (b) inhibir la afección o enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, tal como detener

su desarrollo; y (c) aliviar o mejorar la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma, tal como, por ejemplo, causar la regresión de la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscado, por ejemplo, por un investigador, un médico o un veterinario.

El término "prurito" es conocido por los expertos en la materia. Es una afección caracterizada por una sensación desagradable en la piel, que conduce al deseo de rascarse.

Como se usa en este documento, el término "prurito" es intercambiable con el término "picor" y se entiende que tiene el mismo significado.

Como se usa en este documento, el término "prurito" o "picor", a menos que se indique otra cosa, incluyen tanto el prurito agudo como el prurito crónico.

Como se usa en este documento, el término "prurito crónico" se refiere a prurito que dura 6 o más semanas.

El "picor" o "prurito" puede ser un síntoma de muchas enfermedades, estados patológicos o trastornos.

También puede estar presente independientemente de una enfermedad, estado patológico o trastorno. El término "picor" o "prurito" incluye picor o prurito en el que la causa del picor o del prurito se asocia con, o es debido a un trastorno, enfermedad o estado patológico, e incluye picor o prurito en el que no se entiende la causa u origen.

El término "asociado con" incluye casos en los que están presentes tanto el prurito como el trastorno o enfermedad, y se sospecha pero no se demuestra una relación entre ellos.

El "trastorno o enfermedad relacionado con el picor o el prurito" es conocido en este campo. El término "trastorno o enfermedad relacionado con picor o prurito" significa picor o prurito asociado con, o debido a un trastorno o enfermedad.

En consecuencia, "trastorno o enfermedad relacionado con picor o prurito" significa "prurito o trastorno o enfermedad relacionado con prurito", que significa "prurito asociado con, o debido a un trastorno o enfermedad".

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que se encarga de dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de tal manera que se eviten las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un paciente y las interacciones que darían como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, desde luego, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo de pureza suficientemente elevada.

El término "combinación" como se usa en el presente documento se refiere a una combinación fija en 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compañero de combinación, se administran simultáneamente a un paciente en forma de entidad o dosis única.

El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compañero de combinación (por ejemplo, otro fármaco como se explica a continuación, también denominado "agente terapéutico" o "co- agente") se administran a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia en cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en el presente documento, pretenden abarcar la administración del compuesto (I) y la pareja de combinación elegida a un solo sujeto que lo necesite (por ejemplo, un paciente), y están destinados para 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 aquí es preferiblemente un ser humano.

En una realización alternativa, la invención proporciona el tratamiento veterinario de mamíferos no humanos.

En una realización de la presente invención, el prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria es de causa u origen desconocidos o inciertos.

En una realización de la presente invención, el prurito se debe a, o está asociado con una enfermedad o trastorno o una afección.

El prurito de acuerdo con la presente descripción incluye prurito en la piel inflamada primaria enferma (Grupo I), prurito en la piel primaria no enferma, no inflamada (Grupo II) o prurito que presenta lesiones por rascado severas crónicas secundarias (Grupo III).

En una realización de la presente invención, el prurito está asociado con la piel inflamada enferma primaria (Grupo I).

En una realización de la presente invención, el prurito está asociado con piel no inflamada primaria no enferma (Grupo II).

En una realización de la presente invención, el prurito está asociado con lesiones por rascado secundarias crónicas severas (Grupo III).

En una realización de la invención, el prurito está asociado con, o es debido a un trastorno, enfermedad o afección dermatológica (Categoría I) tal como:

Dermatosis inflamatoria, incluyendo dermatitis/eccema atópicos, psoriasis, dermatitis irritante o de contacto, eccema irritante o de contacto, urticaria, piel seca, reacciones adversas a medicamentos, cicatrices, prurito anal, prurito escrotal, prurito vulvar y "dermatosis invisibles".

También se describen las dermatosis siguientes:

Dermatosis infecciosas que incluyen infecciones micóticas, bacterianas y virales y foliculitis, sarna, pediculosis, reacciones a los artrópodos y picaduras de insectos.

Dermatosis autoinmunitarias que incluyen dermatosis vesiculares, especialmente dermatitis herpetiforme de Duhring, penfigoide ampolloso y dermatomiositis.

Genodermatosis, incluida la enfermedad de Darier, la enfermedad de Hailey-Hailey, ictiosis, síndrome de Sjögren-Larsson y epidermólisis ampollosa pruriginosa.

Dermatosis del embarazo, incluyendo erupción polimórfica del embarazo, penfigoide gestacional y prurigo gestacional.

Neoplasias que incluyen linfoma cutáneo de células T (especialmente variantes eritrodérmicas y síndrome de Sézary y micosis fungoide), linfoma cutáneo de células B e infiltrados leucémicos de la piel.

Tal como se usa en el presente documento, el prurito asociado con, o debido a enfermedades dermatológicas incluye también prurito asociado con, o debido a dermatitis por radiación (también conocida como radiodermatitis), incluida la dermatitis aguda y crónica por radiación, o debido a dermatitis por cercarias o dermatitis por cercarias esquistosómica o debido a lesiones por quemaduras o asociado con cicatrices tales como, por ejemplo, prurito encontrado en cicatrices queloides o hipertróficas, por ejemplo, después de la curación de heridas tras una lesión térmica o traumática.

También se ha encontrado que el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser eficaces en el tratamiento de ciertas enfermedades de la piel, incluidas las dermatosis inflamatoria, como por ejemplo dermatitis o eczema, psoriasis, dermatitis irritante o de contacto, eczema irritante o de contacto, dermatitis por radiación (también conocida como radiodermatitis), dermatitis por cercarias o dermatitis esquistosómica por cercarias, urticaria, piel seca, dermatosis infecciosas como, por ejemplo, infecciones micóticas, bacterianas y virales y foliculitis, sarna, pediculosis, reacciones a los artrópodos y picaduras de insectos; dermatosis autoinmunitarias tales como, por ejemplo, dermatosis ampollosas, especialmente dermatitis herpetiforme de Duhring, penfigoide ampolloso y dermatomiositis; genodermatosis, incluida la enfermedad de Darier, la enfermedad de Hailey-Hailey, las ictiosis, el síndrome de Sjögren-Larsson y la epidermólisis ampollosa pruriginosa; dermatosis del embarazo, incluida la erupción polimórfica del embarazo, penfigoide gestacional o prurigo gestacional.

En particular, el uso tópico del compuesto (I) puede ser eficaz en el tratamiento de dichas enfermedades de la piel.

En una realización de la descripción, el prurito está asociado con o se debe a un trastorno, enfermedad o afección sistémica (Categoría II) tal como, sin limitarse a ellos:

Enfermedades endocrinas y metabólicas, incluyendo insuficiencia renal crónica, enfermedades hepáticas con o sin colestasis, hipertiroidismo, malabsorción, prurito perimenopáusico y diabetes mellitus.

Enfermedades infecciosas que incluyen infección por HIV, infección por HCV, varicela, helmintosis y parasitosis.

Enfermedades hematológicas y linfoproliferativas que incluyen deficiencia de hierro, policitemia vera, enfermedad de

Hodgkin, linfoma no de Hodgkin y plasmocitoma.

Neoplasias viscerales que incluyen tumores sólidos de cuello uterino, próstata o colon y síndrome carcinoide.

Embarazo incluyendo prurito gravídico con y sin colestasis.

- 5 Prurito inducido por fármacos, como los opioides, inhibidores de la ACE, amiodarona, hidroclorotiazida, estrógenos, simvastatina, hidroxiethylalmidón, alopurinol o prurito inducido por quimioterapia.

Como se usa en el presente documento, el prurito inducido por quimioterapia significa prurito en pacientes que reciben medicamentos contra el cáncer.

Como se usa en el presente documento, el prurito inducido por quimioterapia incluye, pero no se limita al mismo, el prurito inducido por terapia dirigida contra el cáncer.

- 10 Como se usa en el presente documento, "prurito inducido por terapia dirigida contra el cáncer" significa prurito, incluido el prurito asociado con manifestaciones cutáneas, en pacientes que reciben medicamentos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer al interferir con vías específicas del cáncer, proteínas u otras moléculas involucradas en el desarrollo y progresión del tumor.

- 15 Como se usa en el presente documento, "terapia dirigida contra el cáncer" incluye, pero no se limita a ellos, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que incluyen anticuerpos monoclonales tales como, por ejemplo, erlotinib, gefitinib, panitumumab y cetuximab, inhibidores duales de EGFR e inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) tales como, por ejemplo, lapatinib, neratinib y afatinib, inhibidores del receptor del factor de pan-crecimiento como, por ejemplo, dacomitinib, inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), tales como por ejemplo everolimus y temsirolimus, inhibidores de Bcr-Abl como, por ejemplo, dasatinib, imatinib, nilotinib, inhibidores de la quinasa BRAf como, por ejemplo, sorafenib, vemurafenib y dabrafenib, inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) de EGFR dual como, por ejemplo, vandetanib, inhibidores de la quinasa MEK como, por ejemplo, selumetinib y trametinib, inhibidores de la tirosina quinasa múltiple como por ejemplo sunitinib, anticuerpos monoclonales para CD20 como por ejemplo rituximab y tositumomab; anticuerpos monoclonales contra el receptor de muerte programada, como por ejemplo nivolumab y lambrolizumab, o anticuerpos monoclonales contra CTLA4, como por ejemplo ipilimumab.

En una realización de la descripción, el prurito es prurito inducido por quimioterapia.

En otra realización de la descripción, el prurito es un prurito inducido por terapia dirigida contra el cáncer.

- 30 En una realización adicional de la descripción, el prurito es debido a una terapia dirigida contra el cáncer seleccionada entre los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los inhibidores duales de EGFR y los inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), los inhibidores del receptor del factor de pan-crecimiento, inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), inhibidores de Bcr-Abl, quinasa BRAf, inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) EGFR, inhibidores de quinasa MEK, inhibidores de tirosina quinasa múltiple, anticuerpos monoclonales contra CD20, anticuerpos monoclonales contra el receptor de muerte programada o anticuerpos monoclonales contra CTLA4.

- 35 En una realización más de la descripción, el prurito se debe a una terapia dirigida contra el cáncer seleccionada entre inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o inhibidores duales de EGFR e inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

En una realización de la descripción, el prurito está asociado con, o se debe a un trastorno, enfermedad o afección neurogénica (Categoría III) tal como, por ejemplo:

- 40 Origen neurogénico (sin daño neuronal) incluyendo picor hepático con aumento de opioides μ endógenos (desinhibición del picor).

Enfermedades neuropáticas (el daño neuronal causa picor) incluyendo esclerosis múltiple, neoplasias, abscesos, infartos cerebrales o espinales, prurito braquiorradial, nostalgia parestésica, neuralgia post-herpética, vulvodinia y neuropatía de fibras pequeñas.

- 45 En una realización de la descripción, el prurito está asociado con, o es debido a un trastorno, enfermedad o afección somatomorfo (Categoría IV) tal como: enfermedades psiquiátricas o psicósomáticas que incluyen depresión, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, esquizofrenia, alucinosis táctil y fatiga.

En una realización de la descripción, el prurito (Categoría V) está asociado con, o es debido a la superposición de trastornos, enfermedades o afecciones descritas en las Categorías I a IV.

- 50 En una realización de la descripción, el prurito (Categoría VI) está asociado con, o es debido a un trastorno, enfermedad o afección desconocidos.

En una realización de la presente descripción, el trastorno o enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en prurito debido a trastornos dermatológicos.

En otra realización de la presente descripción, el trastorno o enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en prurito debido a trastornos sistémicos.

- 5 En otra realización de la presente descripción, el trastorno o enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en prurito debido a enfermedades neurogénicas.

En otra realización de la presente descripción, el trastorno o enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en prurito debido a enfermedades somatomorfas.

En una realización diferente, el origen o la causa del prurito son desconocidos.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para usar en el tratamiento del prurito de acuerdo con las reivindicaciones.

Con "prurito" de acuerdo con la invención se entiende prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria.

- 15 El origen o la causa de dicho prurito puede ser conocido, incierto o desconocido, y la presente invención incluye el tratamiento del prurito de cualquier causa u origen.

Como se usa en la presente invención, el término prurito incluye también prurito debido a quemaduras que incluyen también quemaduras solares, o debido a injertos de piel.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del prurito

En otra realización, la presente invención proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato para su uso en el tratamiento del prurito.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la presente invención proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito crónico.

- 30 En otra realización, la presente invención proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato para su uso en el tratamiento del prurito crónico.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 como forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento del prurito crónico.

En otra realización, la presente invención proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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, o sales aceptables farmacéuticamente de la misma para uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con una enfermedad dermatológica o trastorno o afección de acuerdo con las reivindicaciones.

- 40 En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sales farmacéuticamente aceptables de la misma para su uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con una enfermedad o trastorno dermatológico elegido entre uno o más de dermatitis atópica, psoriasis, urticaria y eritema, eccema alérgico de contacto, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis irritante, eccema irritante, dermatitis

- 45 gangrenosa, dermatitis herpetiforme, dermatitis de piel seca, dermatitis facticia, dermatitis perioral, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo relacionados con la radiación, dermatitis por estasis, dermatitis seborreica, dermatitis del pañal, dermatitis de contacto no especificada, dermatitis exfoliativa, dermatitis debida a sustancias tomadas internamente, otras dermatitis no especificadas, prurigo nodular, picaduras de insectos, sarna, pediculosis, liquen rojo plano, foliculitis, piel seca (xerosis cutis), "dermatosis invisibles". Se describen además infecciones micóticas,

- 50 bacterianas y virales, y foliculitis, sarna, pediculosis, reacciones a los artrópodos y a picaduras de insectos, dermatosis ampollasas, especialmente dermatitis herpetiforme de Duhring, penfigoide ampolloso y dermatomiositis, enfermedad de Darier, enfermedad de Hailey-Hailey, ictiosis, síndrome de Sjögren-Larsson y epidermolisis ampollasa pruriginosa, erupción polimórfica del embarazo, penfigoide gestacional y prurigo gestacional, linfoma

cutáneo de células T (especialmente variantes eritrodérmicas y síndrome de Sézary y micosis fungoide), linfoma cutáneo de células B e infiltrados leucémicos de la piel.

En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con un trastorno, enfermedad o afección sistémica.

En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con un trastorno sistémico, enfermedad o afección seleccionada entre una o más enfermedades endocrinas y metabólicas, incluyendo insuficiencia renal crónica, enfermedades hepáticas con o sin colestasis, hipertiroidismo, malabsorción, prurito perimenopáusico y diabetes mellitus; enfermedades infecciosas que incluyen infección por HIV, infección por HCV, varicela, helmintosis y parasitosis; enfermedades hematológicas y linfoproliferativas incluyendo deficiencia de hierro, policitemia vera, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin y plasmocitoma; neoplasias viscerales que incluyen tumores sólidos del cuello uterino, próstata o colon, y síndrome carcinoide.

En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito inducido por quimioterapia.

En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito inducido por la terapia dirigida al cáncer.

En otra realización, la presente descripción proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito debido a una terapia dirigida contra el cáncer seleccionada entre inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o inhibidores duales de EGFR e inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

En otra realización, la presente descripción proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con un trastorno, enfermedad o afección neurológicos.

En otra realización, la presente descripción proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con un trastorno, enfermedad o afección neurológica seleccionada entre enfermedades neuropáticas (el daño neuronal produce picor) que incluye esclerosis múltiple, neoplasias, abscesos, infartos cerebrales o espinales, prurito braquiorradial, nostalgia parestésica, neuralgia post-herpética, vulvodinia y neuropatía de fibras pequeñas o prurito de origen neurológico (sin daño neuronal) incluyendo picor hepático con aumento de opioides μ endógenos (des-inhibición del picor).

En otra realización, la presente descripción proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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, o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito debido a, o asociado con un trastorno, enfermedad o afección somatomorfos, seleccionados entre uno o más de depresión, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo compulsivos, esquizofrenia, alucinosis táctil y fatiga.

En otra realización, la presente descripción proporciona [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de prurito asociado con

- a. lesiones secundarias por rascado debido al grupo de enfermedades seleccionadas entre prurigo nodular, liquenificación, liquen simple crónico y neurodermatitis circunscripta;
- b. dermatosis inflamatoria incluyendo dermatitis o eccema atópicos, psoriasis, dermatitis irritante o de contacto, eczema irritante o de contacto y urticaria;
- c. neoplasias que incluyen linfoma cutáneo de células T (especialmente variantes eritrodérmicas y síndrome de Sézary y micosis fungoides), linfoma cutáneo de células B e infiltrados leucémicos de la piel;
- d. enfermedades sistémicas que incluyen insuficiencia renal crónica y enfermedades hepáticas con o sin colestasis;

- e. prurito inducido por quimioterapia, incluido el prurito inducido por terapia dirigida contra el cáncer;
- f. prurito asociado con o debido a enfermedades psiquiátricas, incluyendo depresión, trastornos de ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y esquizofrenia.

El prurigo nodularis se llama también prurigo nodular, enfermedad de Hyde o nódulos de Picker.

- 5 En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito asociado con lesiones secundarias por rascado debido al grupo de enfermedades seleccionadas entre prurigo nodular, liquenificación, liquen simple crónico y neurodermatitis circumscripta.
- 10 En otra realización, la presente descripción proporciona la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento del prurito asociado con, o debido a prurigo nodular.
- 15 En otra realización, la invención proporciona el tratamiento del prurito que comprende administrar a una persona que lo necesite una cantidad efectiva de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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, o sus sales aceptables farmacéuticamente.
- 20 En una realización, se proporciona el uso de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales aceptables farmacéuticamente para la fabricación de un medicamento para el prurito.
- 25 En una realización, se proporciona el uso de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato para la fabricación de un medicamento para el prurito.
- 30 En una realización, se proporciona el uso de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato en forma cristalina anhidra (Forma 1) para la fabricación del ácido de un medicamento para el prurito.
- 35 En una realización, la invención proporciona el tratamiento del prurito, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad eficaz de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o sus sales aceptables farmacéuticamente.
- 40 En una realización, la invención proporciona el tratamiento del prurito que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad eficaz de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato.
- 45 En una realización, la invención proporciona el tratamiento del prurito que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad eficaz de [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1).
- 50 En una realización, el ser humano es un paciente pediátrico.
- Las composiciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional para usar en medicina humana y veterinaria empleando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Por tanto, el compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal, o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o de la nariz).
- 45 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 hidrógeno fosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o
- 50 agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden obtenerse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como 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 almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil- o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes saborizantes, 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.

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 dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. 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 dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

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

La administración dérmica puede incluir la aplicación tópica o la administración transdérmica. La aplicación transdérmica se puede conseguir por medio de parches, emulsiones, pomadas, soluciones, suspensiones, pastas, espumas, aerosoles, lociones, cremas o geles adecuados, como se conoce generalmente en la técnica, diseñados específicamente para la administración transdérmica de agentes activos, opcionalmente en presencia de potenciadores de permeabilidad específicos. 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), vehículos, diluyentes sólidos inertes, agentes de suspensión, conservantes, rellenos, estabilizantes, antioxidantes, alimentos, aditivos, potenciadores de 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 etapas, o depósito o cualquier otro tipo de liberación.

La fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente materia puede realizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y se explicarán con más detalle a continuación. Se pueden usar auxiliares farmacéuticamente aceptables comúnmente conocidos y usados, así como otros diluyentes, aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, etc., adecuados dependiendo del modo de administración previsto, así como de las características particulares del compuesto activo a usar, como la solubilidad, biodisponibilidad, etc.

Se puede usar cualquier vehículo no tóxico, inerte y efectivo, tópico, oral, etc. farmacéuticamente aceptable, para formular las composiciones descritas en el presente texto. Los vehículos bien conocidos utilizados para formular otras composiciones terapéuticas tópicas para la administración a 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*, 13ª edición, Budavari et al., Eds., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J. (2001); el CTFA (Asociación de Cosméticos, Artículos de Tocador y Perfumes) *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, décima edición (2004); y la "Guía de Ingredientes Inactivos", U.S. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and research (CDER) Office of Management, enero 1996).

Los ejemplos de tales excipientes, portadores y diluyentes cosméticamente aceptables útiles incluyen agua destilada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de Hank y DMSO, que están entre los adecuados para su uso en el presente documento.

Estos otros componentes inactivos adicionales, así como las formulaciones efectivas y los procedimientos de administración, son bien conocidos en la técnica y se describen en libros de texto normales, como *Goodman y Gillman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics*, 8ª Ed., Gilman et al. Eds. Pergamon Press (1990) y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990).

En una realización, las presentes composiciones tópicas se formulan en un suero, una crema de gel, una loción, una crema, una pomada, un gel, un aerosol, una espuma, un líquido espumable, una solución (sistema solubilizado), una pasta, una suspensión, una dispersión, una emulsión, un limpiador de la piel, una leche, una máscara, una barra sólida, una barra (como una barra de jabón), una formulación encapsulada, una formulación microencapsulada, microesferas o nanoesferas o dispersiones vesiculares, u otra forma de dosificación tópica aceptable en cosmética. En el caso de dispersiones vesiculares, las vesículas pueden estar compuestas de lípidos, que pueden ser del tipo iónico o no iónico, o una mezcla de los mismos. La formulación puede comprender uno o más de una formulación acuosa y/o una formulación anhidra.

En otra realización, la presente composición cosmética tópica de acuerdo con la materia descrita en el presente texto 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 de dosis medida o unitaria adecuada o, alternativamente, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración usando un dispositivo de suministro adecuado.

Una dosis propuesta del compuesto (I) es de aproximadamente 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 o 30 mg por día.

Se apreciará que puede ser necesario realizar variaciones rutinarias en la dosis, dependiendo de la edad y el estado del paciente, y la dosis precisa será a discreción del médico o veterinario asistentes. La dosificación también dependerá de la vía de administración,

Si se desea, se pueden emplear otros agentes terapéuticos junto con los proporcionados en las composiciones descritas anteriormente. La cantidad de ingredientes activos que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del hospedador tratado, la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección y la naturaleza de los ingredientes activos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en una dosis única o diariamente en dosis múltiples.

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 por día. En una realización, las presentes composiciones se aplican tópicamente de una a cuatro veces al día. Por ejemplo, una estrategia es comenzar con una vez al día y pasar a aplicaciones más frecuentes, si es necesario.

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.

Sin embargo, se entiende que un nivel de dosis específico para un paciente en particular variará dependiendo de una diversidad de factores, incluida la actividad del agente activo específico; la edad, peso corporal, estado general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la tasa de excreción; posibles combinaciones de drogas; la severidad de la condición particular que se está tratando; y la forma de administración. Un experto habitual en la materia apreciaría la variabilidad de tales factores y podría establecer niveles de dosis específicos utilizando nada más que la experimentación de rutina.

Los parámetros farmacocinéticos como la biodisponibilidad, la tasa de absorción constante, el volumen de distribución aparente, la fracción no unida, el aclaramiento total, la fracción excretada sin cambios, el metabolismo de primer paso, la tasa de eliminación constante, la vida media y el tiempo medio de residencia son bien conocidos en la técnica.

Un experto en la materia puede determinar las formulaciones óptimas dependiendo de consideraciones tales como los ingredientes en particular y la dosis deseada. Véanse, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042), págs. 1435-1712 y "Harty's Cosmeticology", 8^a ed. (2000, Chemical Publishing Co., Inc., Nueva York, NY 10016), cuyas descripciones se incorporan en el presente texto como referencia en su totalidad. 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 facultad de formular composiciones capaces de almacenamiento a largo plazo, sin requisitos de premezcla o composición antes de la aplicación. Específicamente, las presentes composiciones permanecen inesperadamente estables al almacenamiento durante periodos que incluyen entre aproximadamente 3 meses y aproximadamente 3 años, entre 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 [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato, para su uso en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma1) para uso en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato, para usar en el tratamiento del prurito crónico.

En otra realización adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para usar en el tratamiento del prurito crónico.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma1) para uso en el tratamiento del prurito crónico.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1) para su uso en el tratamiento del prurito crónico.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato, para usar en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato para usar en el tratamiento del prurito crónico.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento del prurito.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 maleato como forma cristalina anhidra (Forma 1) para uso en el tratamiento del prurito crónico.

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención pueden usarse ventajosamente en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo con emolientes, con anestésicos tópicos tales como pramoxina, inmunoglobulinas intravenosas, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como ibuprofeno, aspirina, diclofenac y tenoxicam, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) como celecoxib, moduladores de canales de potencial de receptor transitorio (TRP) como agonistas de canal TRPV-1 tal como capsaicina, antagonistas de canal TRPV-1 como PAC-14028, antagonistas de canal TRPV-3 como GRC 15300, activadores del canal TRPM-8 como mentol e icilina, activadores del canal TRPA-1 como carvacrol e inhibidores como mentol y AP18, anestésicos "caine", por ejemplo lidocaína, agonistas de los receptores de opioides kappa, tales como nalfurafina, antagonistas del receptor de opioides, por ejemplo naltrexona y nalmefeno, agonistas inversos de receptores de opioides, por ejemplo, naloxona, antidepresivos basados en monoamina como doxepina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina y mirtazapina, supresores de reacciones inmunitarias e inflamatorias como lenalidomida y tranilast, análogos de GABA, por ejemplo gabapentina y pregabalina, moduladores de receptores GABA-A por ejemplo fenobarbital, antagonistas de 5HT-3 como ondansetrón, antibióticos como rifampicina y roxitromicina, ácidos biliares, por ejemplo ácido ursodesoxicólico y colestiramina, medicamentos herbáceos, por ejemplo herosa, inhibidores de la calcineurina, por ejemplo ciclosporina, pimecrolimus y tacrolimus, agonistas α 2-adrenérgicos, por ejemplo clonidina, antagonistas β -adrenérgicos como propranolol, antagonistas de los receptores de histamina-1 (H1), por ejemplo azelastina, fexofenadina, mizolastina, loratadina y cetirizina, antagonistas de los receptores de histamina (H2), por ejemplo cimetidina, antagonistas de los receptores de histamina-4 (H4), por ejemplo JNJ-7777120, agonistas de los

receptores de interferón Tipo I (IFNAR1 e IFNAR2c), por ejemplo interferones alfa y beta, agonistas del receptor de interferón gamma Tipo II IFNgammaR1 que conduce a un complejo de IFNgammaR1 e IFNgammaR2, por ejemplo interferón gamma, moduladores endocannabinoides, por ejemplo inhibidores de la hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH), agonistas del receptor cannabinoide-1 como los delta 9-tetrahidrocannabinol, agonistas del receptor cannabinoide-2 tales como la N-palmitoiletanolamina, inhibidores de la desgranulación de los mastocitos, por ejemplo cromolina, agonistas del receptor de eritropoyetina, por ejemplo eritropoyetina, inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa que evitan la síntesis de nucleótidos de guanosina de los que dependen los linfocitos T y B para su proliferación, por ejemplo mofetil micofenolato, fármacos antiinflamatorios glucocorticoides, por ejemplo prednisolona, alclometasona y betametasona, corticosteroides, por ejemplo hidrocortisona, esteroides anabólicos por ejemplo estanozolol, inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF), por ejemplo, etanercept, antagonistas de los receptores de leucotrienos, por ejemplo, montelukast y zafirlukast, inhibidores de la proteasa de serina, por ejemplo mesilato de nafamostat y mesilato de camostat; también incluye inhibidores de quimasa, por ejemplo SUN13834, inhibidores del receptor 2 activado por proteinasa (PAR-2), por ejemplo, un anticuerpo neutralizante y el antagonista de FSLLRY de PAR-2, inhibidores del factor de crecimiento nervioso (NGF) y del complejo receptor de NGF (relacionado con tropomiosina-quinasa A [TikA] y p75), por ejemplo, los inhibidores de TrkA AG879 y K252a, y el anticuerpo anti-NGF tanezumab, inhibidores de la liberación de acetilcolina, por ejemplo, toxina botulínica A, inhibidores del receptor TLR-7, por ejemplo ARN 2'-O-metil- modificados, antagonistas del receptor peptídico liberador de gastrina, por ejemplo RC-3095, inhibidores del complejo del receptor interleukin- (IL)-31 (receptor A de IL-31 [IL-31RA] con la subunidad α de receptor M de oncostatina [OSMR β]) y de su ligando la citocina IL-31, por ejemplo, el anticuerpo IL-31 BMS-981164, antagonistas de los receptores quimioatrayentes expresados en las células T tipo 2 (CRTH2), por ejemplo ARRY-005, agonistas del receptor DP1 prostanoides por ejemplo TS-022, inhibidores de Janus quinasas (JAK)1 y 2, por ejemplo ruxolitinib, inhibidores de la fosfodiesterasa- (PDE) -4, por ejemplo, antagonistas de apremilast, 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 un anticuerpo anti-SP, agonistas del receptor de vitamina D3, por ejemplo, calcipotriol.

En una realización, la presente invención proporciona una combinación que comprende (a) [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida 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 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) una segunda sustancia farmacológica y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacéutica que se selecciona entre un antagonista del receptor H1, un antagonista del receptor H2, un antagonista del receptor H4, esteroide, un modulador del canal TRP, un agonista o antagonista del receptor de opioides, un inhibidor de la calcineurina, un análogo de GABA, un antagonista del receptor del péptido liberador de gastrina, un inhibidor del receptor 2 activado por la proteinasa, un agonista del receptor de cannabinoides, un inhibidor del factor de crecimiento nervioso (NGF) y del complejo receptor de NGF, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre los antagonistas del receptor H1 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los antagonistas del receptor H1 que se pueden usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellos, azelastina, fexofenadina, mizolastina, loratadina y cetirizina.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre antagonistas del receptor H2 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los antagonistas de los receptores H2 que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a ella, cimetidina.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un antagonista del receptor H4 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los antagonistas del receptor H4 que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen JNJ-7777120.

En una realización más, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un esteroide y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los esteroides que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ellos, glucocorticoides, por ejemplo prednisolona, alclometasona y betametasona, y corticosteroides, por ejemplo, hidrocortisona.

- 5 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre moduladores del canal de TRP y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

- 10 Los moduladores del canal de TRP que se pueden usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellos, agonistas del canal de TRPV-1 como capsaicina, antagonistas del canal TRPV-1 como PAC-14028, antagonistas del canal de TRPV-3 como GRC 15300, activadores del canal de TRPM-8 como mentol e icilina, activadores de canales de TRPA-1 como carvacrol, o inhibidores como mentol y AP18.

- 15 En una realización más, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un agonista y un antagonista del receptor de opioides y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los agonistas de los receptores de opioides que se pueden usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, nalfurafina y naloxona.

Los antagonistas de los receptores opioides que se pueden usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellos, naltrexona y nalmeferene.

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un inhibidor de calcineurina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los inhibidores de la calcineurina que se pueden usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a ellos, ciclosporina, pimecrolimus y tacrolimus.

- 25 En una realización más, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un análogo de GABA y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

- 30 Los análogos de GABA que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a ellos, gabapentina y pregabalina.

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un antagonista del receptor del péptido liberador de gastrina y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

- 35 Los antagonistas del receptor del péptido liberador de gastrina que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellos, RC-3095.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un inhibidor de PAR-2 y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

El inhibidor de PAR-2 que se puede usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluye, pero sin limitarse al mismo, FSLLRY.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un agonista del receptor de cannabinoides y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito

Los agonistas del receptor de canabinnoide que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a ellos, delta 9-tetrahidrocannabinol y N-palmitoil-etanolamina.

- 50 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre un inhibidor de NGF y del complejo receptor de NGF, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

Los inhibidores de NGF y del complejo receptor de NGF que se pueden usar en combinación con el compuesto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a ellos, AG879 y K252a.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una segunda sustancia farmacológica que se selecciona entre una terapia dirigida contra el cáncer y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito

En otra realización, la presente invención proporciona una combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una segunda sustancia farmacológica que es un inhibidor de la fosfatasa, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para el tratamiento del prurito.

10 Los inhibidores de la fosfatasa que pueden usarse en combinación con el compuesto (I) o sus sales aceptables farmacéuticamente incluyen, pero sin limitarse a ella, menadiona (vitamina K3).

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

Ejemplos.

Actividades farmacológicas.

15 Estudios preclínicos.

El efecto antiprurítico del maleato de orvepitant se puede evaluar, por ejemplo, en uno o más modelos animales de pruritis contando el número de eventos de rascado a lo largo del tiempo; se puede realizar una medida cuantitativa de la respuesta al picor como se describe a continuación.

20 1) Reducción del comportamiento de rascado en un modelo de ratón con dermatitis NC/Nga como se describe en Tanaka A y Matsuda H. Evaluación del picor usando ratones NC/NgaTnd: un modelo de dermatitis atópica humana. *J Biomed. Biotechnol.* (2010), 790436.

25 Un fenotipo de dermatitis prurítica, con características que reproducen la dermatitis atópica, surge espontáneamente en ratones NC/Nga o puede ser inducido en esta cepa murina por aplicaciones repetidas de haptenos tales como el cloruro de picrilo (también llamado TNCB). El maleato de orvepitant se administra a NC/Nga tratados una vez al día en un rango de dosis frente a ratones no tratados.

2) Reducción del rascado en un modelo de ratón lampiño con dermatitis prurítica inducida por hapteno, como se describe en Ueda Y et al. Un nuevo modelo de picor crónico acompañado de lesiones cutáneas en ratones lampiños. *Int Immunopharmacol* (2006), 6 (10): 1609 - 1615.

30 El maleato de orvepitant se administra a ratones lampiños tratados con un hapteno como TCNB para inducir dermatitis prurítica, una vez al día en un rango de dosis frente a ratones no tratados.

3) Reducción del rascado en un modelo canino de dermatitis alérgica inducida por pulgas como se describe en Bonneau S et al. Eficacia terapéutica del aceponato de hidrocortisona tópico en dermatitis experimental por alergia a las pulgas en perros. *Aust Vet J.* (2009), 87 (7): 287 - 291.

35 El maleato de orvepitant se administra a perros con dermatitis alérgica inducida por pulgas una vez al día en un rango de dosis frente a perros no tratados.

4) Reducción en el comportamiento de rascado en un modelo de dermatitis alérgica inducida por tolueno-2,4-diisocianato (TDI) que muestra rascado persistente en ratones como se describe en Fuchibe K et al. Respuesta retardada asociada a picor de tipo alérgico inducida por tolueno-2,4-diisocianato en ratones lampiños. *J Pharmacol Sci.* (2003), 93 (47 - 54).

40 El maleato de orvepitant se administra a ratones con dermatitis alérgica inducida por TDI, una vez al día en un rango de dosis frente a ratones no tratados.

5) En particular, el efecto antiprurítico del maleato de orvepitant se determinó en el comportamiento de rascado inducido por GR73632 en el jerbo mongol. Según esta metodología, el comportamiento de rascado fue inducido por GR73632, que es un agonista específico del receptor NK-1.

45 Materiales.

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos, a menos que se especifique otra cosa, son las siguientes:

ANOVA	Análisis de varianza
cm	centímetro

	DMSO	Dimetilsulfóxido
	g	gramo
	HCl	Ácido clorhídrico
	HPMC	Hidroxipropil metilcellulosa
5	hr	hora
	i.d.	intradérmica
	mg/kg	miligramos de compuesto por kilogramo de animal
	min	minuto
	ml	mililitro
10	ml/kg	mililitros de solución por kilogramo de animal
	n	número
	nmol	nanomol
	p.o.	per os (oral)
	s	segundo
15	s.c.	subcutáneo
	s.e.m.	error estándar de la media
	v/v	volumen por volumen
	w/v	peso por volumen
	ul	microlitro
20	Animales.	
	72 jerbos mongoles machos (58-78 g), después de un período mínimo de habituación de 10 días antes del comienzo del estudio, se aclimataron a la sala de procedimientos en sus jaulas caseras, con comida y agua disponibles <i>ad libitum</i> . El día antes del comienzo del experimento, se afeitó eliminando el vello un área cuadrada de 1 cm × 1 cm entre los omóplatos.	
25	La habituación al aparato (cámaras de observación a medida; aproximadamente 30 × 30 cm; 2 animales por observación) tuvo lugar 30 minutos antes de la inducción de los comportamientos de rascado utilizando GR73632.	
	Preparación del vehículo.	
	Se preparó 5% de DMSO y 95% de HPMC mediante la adición de 5 ml de DMSO a 95 ml de HPMC al 0,5%. El FIPMC al 0,5% se preparó añadiendo 1,5 g de HPMC a 300 ml de agua.	
30	Preparación de soluciones de GR73632.	
	Se preparó una solución madre de 100 nmoles de GR73632 disolviendo 1 mg de GR73632 en 1.305 µL de solución salina para dar una solución de 1305 nmol/1305 µL = 100 nmol/100 µL.	
	A partir de esta solución, se preparó 30 nmol mediante una dilución 1: 3,33 (por ejemplo, 1.050 uL de 100 nmol: 2.450 µL de solución salina = 30 nmol/100 µL).	
35	La dosis de GR73632 (30 nmol /100 µL) utilizada se determinó para producir una respuesta significativa al rascado en un análisis de respuesta a la dosis inicial.	
	Preparación de soluciones de maleato de orvepitant.	
	Se preparó una solución madre de 10 mg/kg de maleato de orvepitant disolviendo 20 mg de la Forma 1 de maleato de orvepitant en 20 ml de vehículo (DMSO al 5% y HPMC al 95% (0,5%)). Esta solución madre se diluyó en serie para preparar dosis de 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 o 10 mg/kg de maleato de orvepitant.	
40		

Protocolo experimental.

El protocolo experimental se expone en la Tabla 1.

5 Para T = -60 minutos, los jerbos mongoles se dosificaron con maleato de orvepitant (0,1, 0,3, 1,0, 3,0 o 10 mg/kg p.o.). Los jerbos fueron asignados a grupos de dosificación basados en un diseño cuadrado latino. 30 minutos más tarde (T = -30 minutos) se pusieron jerbos en la cámara de observación durante 30 minutos de habituación. A T = 0, los jerbos se dosificaron con GR73632 (30 nmol 100 µL; i.d.) entre los omóplatos y su posterior comportamiento de rascado de las extremidades posteriores fue registrado con el software de vigilancia GeoVision durante un período de 30 minutos.

Tabla 1

Tiempo (minutos)	Artículo de prueba (mg / kg)	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis / ruta	Número de animales
-60 + 0	Vehículo + GR73732	– 30 nmol	10 ml/kg p.o. 100 µl/i.d.	12
-60 + 0	maleato de orvepitant + GR73732	0,1 30 nmol	10 ml/kg p.o. 100 µl/i.d.	12
-60 + 0	maleato de orvepitant + GR73732	0,3 30 nmol	10 ml/kg p.o. 100 µl/i.d.	12
-60 + 0	maleato de orvepitant + GR73732	1 30 nmol	10 ml/kg i.d. 100 µl/i.d.	12
-60 + 0	maleato de orvepitant + GR73732	3 30 nmol	10 ml/kg p.o. 100 µl/i.d.	12
-60 + 0	maleato de orvepitant + GR73732	10 30 nmol	10 ml/kg p.o. 100 µl/i.d.	12

Resultados.

Evaluación del comportamiento:

15 La reproducción del video sirvió para el recuento del comportamiento de rascado. Los jerbos mostraron generalmente varios movimientos de rascado rápidos por las patas traseras que duraron aproximadamente 1 segundo y esto se puntuó como un asalto. La frecuencia acumulada y la duración (segundos) del rascado se puntuaron en épocas de 5 min. Los grupos de tratamiento se asignaron aleatoriamente según un diseño de Cuadrado Latino. El experimentador era ciego a los grupos de tratamiento.

Los resultados de la frecuencia acumulativa de rascado de las extremidades posteriores se resumen en la Tabla 2 y en la Figura 1).

20 Los resultados de la duración acumulativa del rascado de las extremidades posteriores se resumen en la Tabla 3 y en la Figura 2).

Análisis estadístico.

25 ANOVA de medidas repetidas seguido de prueba de comparación planificada utilizando GraphPad Prism. (p <0,05 es considerado significativo). Los datos se analizaron comparando grupos de tratamiento con el grupo control en cada valor del tiempo.

Tabla 2. Frecuencia acumulativa del rascado de las extremidades posteriores.

Tiempo (min)	Dosis de maleato de orvepitant mg/kg p.o.					
	Vehículo	0.1	0.3	1.0	3.0	10.0
0-5	7.75 ± 2.18	NS4.08 ± 1.45	NS3.00 ± 0.88	NS3.75 ± 1.30	NS1.58 ± 0.46	*0.91 ± 0.43
5-10	14.41 ± 2.49	**5.83 ± 1.55	***4.91 ± 1.15	**5.91 ± 1.25	***2.16 ± 0.58	***1.66 ± 0.60
10-15	20.25 ± 2.97	***7.91 ± 1.74	***7.50 ± 1.56	***6.41 ± 1.29	***2.83 ± 0.57	***2.58 ± 0.73
15-20	24.33 ± 3.22	***9.66 ± 1.92	***8.66 ± 1.61	***8.00 ± 1.39	***3.66 ± 0.64	***3.58 ± 0.73
20-25	28.25 ± 3.26	***10.91 ± 2.07	***10.00 ± 1.62	***9.66 ± 1.71	***4.00 ± 0.67	***5.00 ± 0.92
25-30	32.00 ± 3.60	***11.58 ± 2.12	***11.75 ± 1.90	***12.08 ± 2.25	***4.58 ± 0.76	***5.91 ± 1.16

*p<0,05, **p<0,01 y ***p<0,001. Los valores se entienden +/- s.e.m.

Tabla 3. Duración acumulativa del rascado de las extremidades posteriores

Tiempo (min)	Dosis de maleato de orvepitant mg/kg p.o.					
	Vehículo	0.1	0.3	1.0	3.0	10.0
0-5	5.35 ± 1.37	NS 2.76 ± 0.71	NS 2.06 ± 0.62	NS 2.74 ± 1.06	NS 0.96 ± 0.32	NS 0.57 ± 0.29
5-10	11.71 ± 1.93	**4.20 ± 0.85	**3.50 ± 0.88	**4.51 ± 1.05	***1.30 ± 0.38	***1.13 ± 0.38
10-15	16.54 ± 2.58	***5.96 ± 1.16	***5.86 ± 1.44	***4.92 ± 1.13	***1.79 ± 0.39	***2.38 ± 0.78
15-20	20.08 ± 2.83	***7.86 ± 1.67	***7.09 ± 1.63	***6.02 ± 1.28	***2.415 ± 0.47	***3.22 ± 0.84
20-25	23.19 ± 2.80	***8.99 ± 2.09	***8.58 ± 1.93	***7.48 ± 1.55	***2.59 ± 0.50	***4.36 ± 1.18
25-30	25.69 ± 3.026	***9.67 ± 2.14	***10.27 ± 2.17	***10.00 ± 2.17	***3.09 ± 0.61	***5.24 ± 1.35

*p<0,05, **p<0,01 y ***p<0,001. Los valores se entienden +/- s.e.m.

5

Los resultados anteriores han demostrado que el Orvepitant produjo una inhibición profunda del rascado de las extremidades posteriores inducido por GR73632 en todas las dosis probadas (de 0,1 a 10,0 mg/kg).

Ejemplos de Referencia. Estudios clínicos.

1. El efecto mitigante del picor orvepitante con pacientes con prurigo nodular diagnosticado previamente.

- 10 La eficacia del maleato de orvepitant como agente antiprurítico se evalúa en un estudio de 6 semanas controlado con placebo en pacientes que presentan prurito crónico (> 6 semanas de duración) y severo (puntuación de la escala análoga visual (VAS) ≥ 7 de origen multifactorial que tiene diátesis atópica y padecen lesiones secundarias por rascado que surgen de su enfermedad primaria que se manifiesta como prurigo nodular. La eficacia se evalúa como la diferencia entre el brazo del compuesto de prueba y el placebo, en el cambio desde el inicio de la
- 15 puntuación VAS. Los puntos finales secundarios incluirán el índice de calidad de vida dermatológica (DQL I) junto con la evaluación del insomnio y los síntomas depresivos.

VAS es una escala de puntuación de intensidad del prurito evaluada por el paciente que varía de "0 = sin prurito" a "10 = prurito muy severo", Reich A et al, Escala Analógica Visual: evaluación del instrumento para el establecimiento del prurito. *Acta Derm Venereol* (2012), 92: 497 - 501. DQLI es un cuestionario validado de 10 preguntas para

20 evaluar el impacto de un tratamiento sobre la calidad de vida del paciente. Finlay AY y Khan G K. Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) – una medida práctica simple para el uso clínico de rutina. *Clin Exp Dermatol* (1994), 19 (3): 210 - 6.

El estudio clínico proporciona información relativa al efecto antiprurítico del compuesto de prueba, tanto de forma aguda como para un mantenimiento a más largo plazo, así como una indicación del efecto curativo en las lesiones

25 por arañazos nodulares.

2. El efecto mitigante del picor orvepitante con pacientes sometidos a tratamiento con una terapia dirigida contra el cáncer, por ejemplo, un inhibidor de EGFR (EGFRi) o un inhibidor dual de EGFRi/HER2.

5 La eficacia del maleato de orvepitant como agente antiprurítico se evalúa en un estudio doble ciego controlado con placebo de 8 semanas en sujetos con diagnóstico de tumores sólidos malignos y en tratamiento con uno de los siguientes medicamentos EGFRi: cetuximab, panitumumab, erlotinib o gefitinib o un tratamiento con el inhibidor de EGFRi-HER2 dual lapatinib, que induce síntomas intensos de prurito según lo definido por los sujetos que informan una visita clínica de base Escala de Calificación Numérica (NRS) ≥ 7 , (donde 0 = sin picor y 10 = peor picor imaginable).

10 La eficacia se evalúa como la diferencia entre los brazos del compuesto de prueba y el placebo, en el cambio desde el inicio de la puntuación NRS registrada por el sujeto en el punto final primario. Los puntos finales secundarios incluirán el cambio desde el inicio en la escala Skindex-16 Quality of Life y en el Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ) para evaluar los síntomas de insomnio.

Composiciones farmacéuticas.

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

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

La lista de excipientes y la composición cuantitativa de los comprimidos se exponen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Composición de los comprimidos de maleato de orvepitant Forma 1.

Componente	Cantidad (mg/tableta)				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	Activa
Celulosa microcristalina	60,00	149,22	60,00	79,39	Relleno
Lactosa monohidrato	201,9				Relleno
	0	95,54	154,52	122,12	
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	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de granulación
Dosis unitaria total	300,00				
	0	300,00	300,00	300,00	-
Recubrimiento					
Opadry® White OY-S-28876	9,00	9,0	9,00	9,0	Agente de recubrimiento
Agua purificada ⁵	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Agente de suspensión

Nota:

- 25
1. Correspondiente a 10,0 mg como orvepitant
 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. Eliminado durante el procesamiento. No aparece en el producto final.

30 Los comprimidos de maleato de Orvepitant, 10 mg, 30 mg, 50 mg y 60 mg, se fabricaron utilizando procesos de

granulación húmeda, mezcla en seco, compresión de comprimidos y recubrimiento con película.

- 5 La sustancia farmacológica, el monohidrato de lactosa, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica se tamizaron y se mezclaron en seco en el granulador mezclador de alto cizallamiento durante aproximadamente 5 minutos. El agua de granulación se pulverizó sobre la sustancia farmacológica, el monohidrato de lactosa, la celulosa microcristalina y la mezcla seca de croscarmelosa sódica. El gránulo húmedo se secó aproximadamente a 65 °C en un secador de lecho fluido durante aproximadamente 45 minutos (<2% LOD), se molió usando un molino cónico (tamaño de tamiz 813 µm) y se mezcló en un mezclador de tolva con monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica durante aproximadamente 20 minutos. Se añadió estearato de magnesio para lubricación en el mezclador de tolva y la mezcla se mezcló durante aproximadamente 3 minutos.
- 10 La mezcla se comprimió usando una máquina de compresión de comprimidos giratoria adecuada para obtener comprimidos no recubiertos. Se cargó Opadry® White OY-S-28876 en un recipiente de mezcla con agua purificada y se preparó la suspensión de recubrimiento de película con agitación. Los comprimidos se recubrieron con una película en una bandeja de recubrimiento adecuada (aproximadamente 3% de aumento de peso).
- 15 La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo realizaciones preferidas de la misma. Sin más elaboración, se cree que, empleando la descripción anterior, un experto en la materia puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por tanto, los Ejemplos del presente documento deben considerarse como meramente ilustrativos.

REIVINDICACIONES

1. [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (orvepitant) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para su uso en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con la dermatosis inflamatoria.
2. El compuesto o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para su uso según la reivindicación 1, en donde la dermatosis inflamatoria se selecciona entre dermatitis o eccema atópicos, psoriasis, dermatitis irritante o de contacto, eccema irritante o de contacto, urticaria, piel seca, reacciones adversas a fármacos, cicatrices, prurito anal, prurito escrotal, prurito vulvar y dermatosis invisible.
3. El compuesto o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la dermatosis inflamatoria es dermatitis o eccema atópicos.
4. El compuesto o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde la dermatosis inflamatoria es psoriasis.
5. El compuesto o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal del compuesto aceptable farmacéuticamente es maleato.
6. El compuesto o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es maleato de orvepitant como forma cristalina anhidra.
7. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del prurito crónico debido a, o asociado con dermatosis inflamatoria, que comprende [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metilamida del ácido 2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(S)-((8aS)-6-oxo-hexahidro-pirrol[1,2-a]-pirazin-2-il)-piperidin-1-carboxílico (orvepitant) o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente y uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente.

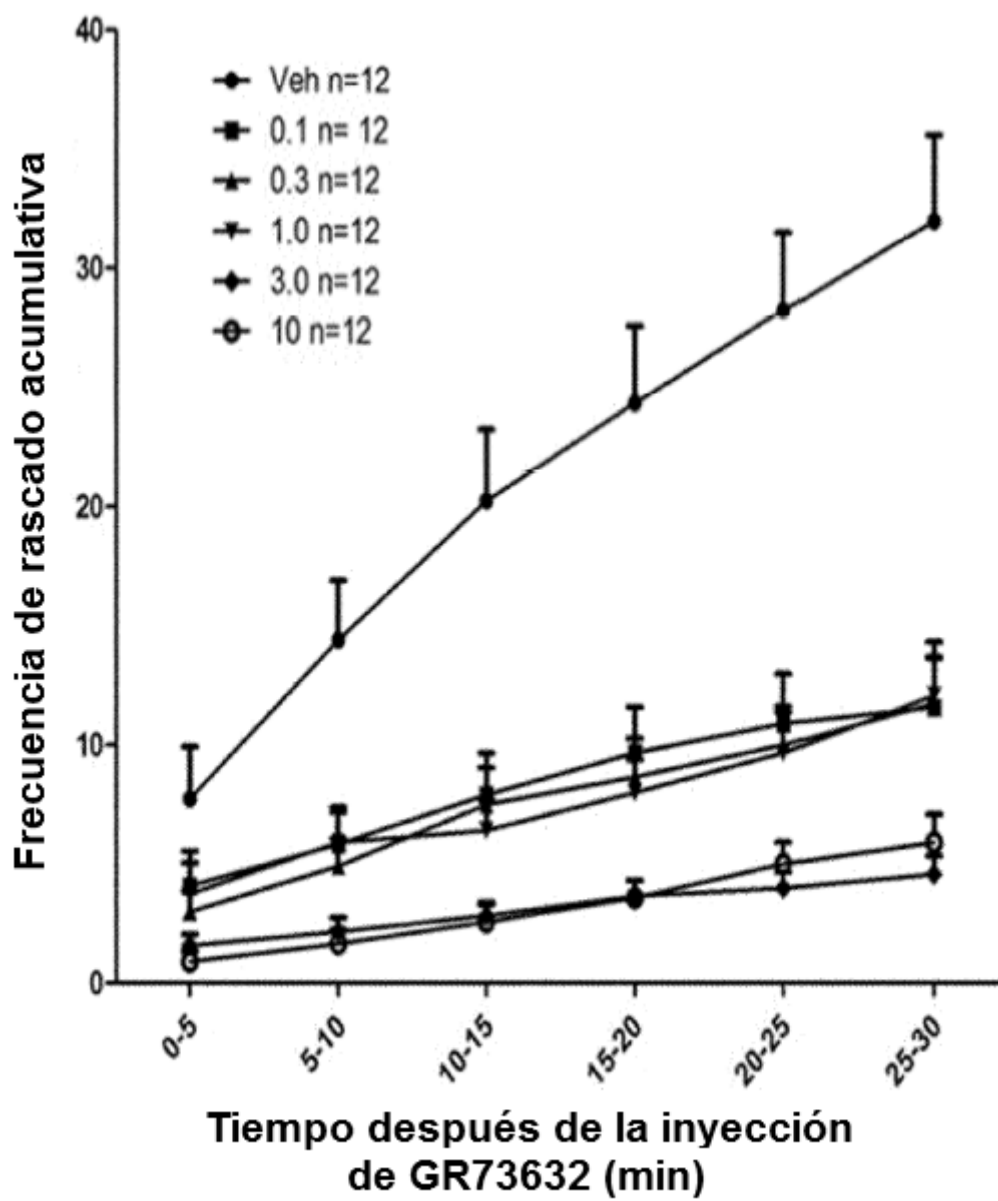
Figura 1

Figura 2