



Organización S.A. Ltda

24

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

09-149/86

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO SALES DE AMINA DE UN ANTAGONISTA DE CRTH2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 239/48; A61P 11/06;

A61K 31/33

71. SOLICITANTE ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, E.U.A.

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D.C.,

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149186- -00000-0000

Fecha: 2009-12-30 15:27:22 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 127

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE

Nombre: **ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC.**

Dirección: 10835 Road to the Cure, Suite 200

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, E.U.A.

Lugar de Constitución: E.U.A.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

☐ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **GERMAN CASTILLO GRAU**

Dirección: Carrera 13 No. 37 - 43 Piso 12

Teléfono: 285 7460

Fax: 285 9267

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.

☐ NIT

☐ C.E.

☐ Otro

Cual

Número

17.017.671

TP 2.978

de Bogotá

del C.S.J

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: Tai Wei Ly

Dirección: 10824 Caminito Colorado

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2008/007590

Fecha

Junio 18, 2008

Solicitud Internacional No.

WO 2008/156781 A1

Fecha

Diciembre 24, 2008

6

Título (54)

SALES DE AMINA DE UN ANTAGONISTA DE CRTH2

(Folios 134-135)

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 239/48; A61P 11/06; A61K 31/33

8

Prioridad

☒ SI ☐ NO

(33) País de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

* Junio 21, 2007

(31) Número de Solicitud

60/936,736

9

Comprobante de pago No.

97,776

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

2



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

.(21)	No. SOLICITUD		.(51)	INT.CL:	C07D 239/48; A61P 11/06; A61K 31/33
.(22)	FECHA DE PRESENTACION		.(71)	SOLICITANTE:	
.(30)	PRIORIDAD				ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC.
.(31)	No. DE SOLICITUD	60/936,736	.(72)	INVENTOR(ES):	
	FECHA DE PRESENTACION	Junio 21, 2007			Tai Wei Ly
.(33)	PAIS	E.U.A.	.(74)	APODERADO:	
					GERMAN CASTILLO GRAU

.(54) TITULO: SALES DE AMINA DE UN ANTAGONISTA DE CRTH2

.(57) RESUMEN

Se proveen sales de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil) pirimidin-5-il}acético, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno o enfermedad mediado por CRTH2.

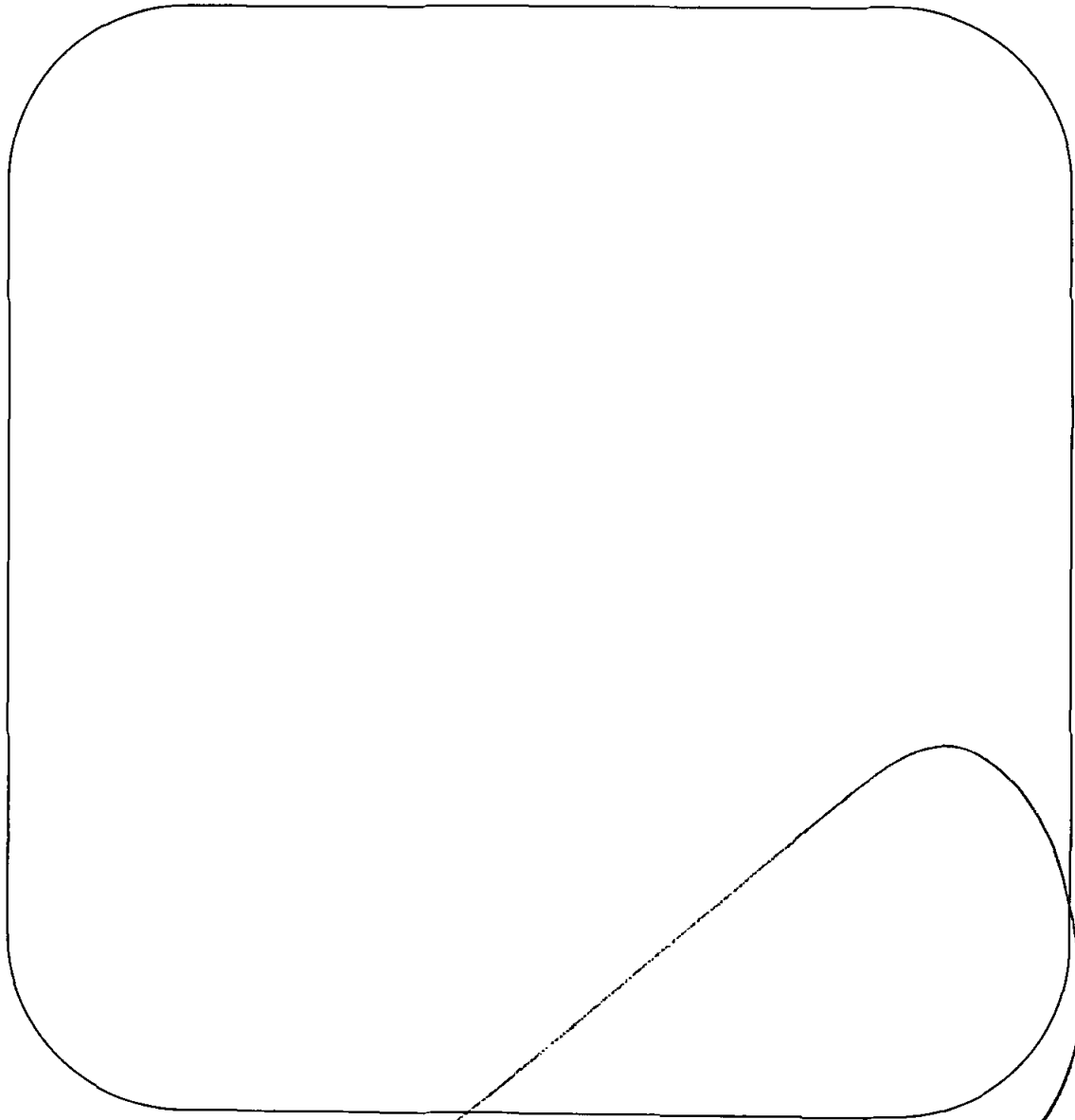
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la (IPEA)
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17.017.671 de Bogotá

T.P. 2.978 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 97.776
FECHA : DICIEMBRE 29 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-149186- -00000-0000

Fecha 2009-12-30 15:27:22 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Lia 11 PATENTE IYII Eve 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios 127

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	063754387	44041084	29/12/2009	1,294,000.00
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	063754387	45679501	29/12/2009	5,464,000.00
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	063754387	45679502	29/12/2009	4,443,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	DESCRIPTIVO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SOL: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

SALES DE AMINA DE UN ANTAGONISTA DE CRTH2

CAMPO

En la presente se proveen sales de amina de ácido
5 (4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)
bencil)pirimidin-5-il)acético, procesos de preparación y
composiciones farmacéuticas del mismo. También se proveen
métodos de su uso para tratar, prevenir o disminuir uno o más
síntomas de un trastorno o enfermedad mediado por CRTH2.

10

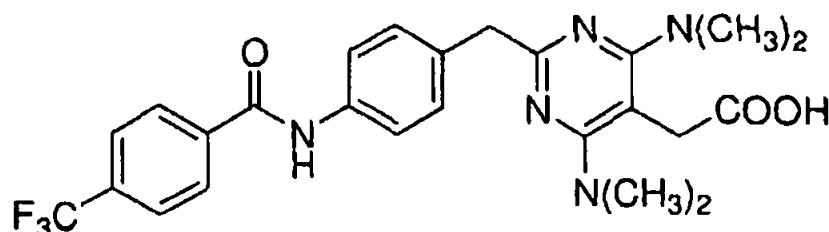
ANTECEDENTES

CRTH2 es un receptor quimioatrayente acoplado con
proteína G expresado en células Th2, eosinófilos y basófilos
(Nagata y otros, J. Immunol. 1999, 162, 1278-1286; Hirai y
15 otros, J. Exp. Med., 2001, 193, 255-261). Prostaglandina D₂
(PGD₂, el mediador inflamatorio principal producido de
mastocitos, es un ligando natural para CRTH2. Recientemente,
se ha mostrado que la activación de CRTH2 por PGD₂ induce la
migración y activación de células Th2 y eosinófilos,
20 sugiriendo que CRTH2 puede jugar un papel pro-inflamatorio en
las enfermedades alérgicas (Hirai y otros, J. Exp. Med. 2001,
193, 255-261; Gervais y otros, J. Allergy Clin. Immunol.
2001, 108, 982-988). También se ha mostrado que, en los
pacientes con dermatitis atópica, hay un incremento en las
25 células T circulantes que expresan CRTH2, que se correlaciona

con la severidad de la enfermedad (Cosmi y otros, EMr. J. Immunol., 2000, 30, 2972-2979; Iwazaki y otros, J. Investigative Dermatology, 2002, 119, 609-616). El papel de PGD₂ en el inicio y mantenimiento de inflamación alérgica se ha demostrado además en modelos de ratones de asma mostrando que la sobreproducción de PGD₂ in vivo por PGD₂ sintasa exacerba la inflamación en vías respiratorias (Fujitani y otros, J. Immunol. 2002, 168, 443-449). Por lo tanto, los antagonistas de SRTH₂ son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos o enfermedades mediados por CRTH₂, tales como rinitis alérgica, asma alérgica, broncoconstricción, dermatitis atópica, o trastornos inflamatorios sistémicos.

SUMARIO DE LA DESCRIPCIÓN

Se proveen sales de amina de ácido {4,6-bis(dimetil-amino)-2-(4-(4-(trifluoro-metil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético, que tiene la Fórmula I:



(I)

7

o hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El compuesto de la Fórmula I se ha identificado como un antagonista de CRTH2 (WO 2004/0022218).

En una modalidad, las sales de amina que comprenden
5 el ácido de la Fórmula I y una amina farmacéuticamente aceptable son cristalinas.

En otra modalidad, las sales de amina comprenden el
ácido de la Fórmula I y una amina farmacéuticamente
aceptable, excepto etanolamina, trietilamina y tris(hidroxi-
10 metil)aminometano.

En aún otra modalidad, las sales de amina de ácido
{4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-
(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il}acético son
sales de diamina, que comprenden cada una aproximadamente dos
15 equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y
aproximadamente un equivalente molar de la diamina.

En aún otra modalidad, las sales de diamina de
ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-
(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il}acético son
20 cristalinas.

En todavía otra modalidad, las sales de amina de
ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-
(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il}acético son
sales de monoamina, que comprende cada una aproximadamente un

7

equivalente molar del ácido de la Fórmula y aproximadamente un equivalente molar de la monoamina.

En aún otra modalidad, las sales de monoamina del ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético son cristalinas.

También se provee un proceso para preparar una sal de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, el proceso comprende hacer reaccionar al ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético con una amina en un solvente a una primera temperatura predeterminada.

En otra modalidad, el proceso comprende además precipitar la sal de amina a una segunda temperatura predeterminada.

En aún otra modalidad, el proceso comprende los pasos de: (a) general la sal de amina haciendo reaccionar ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético con una amina en un solvente a una primera temperatura predeterminada; y (b) precipitar la sal de amina a una segunda temperatura predeterminada.

Además se provee una composición farmacéutica, que comprende una sal de amina del ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, se provee un método para tratar, prevenir, o disminuir uno o más síntomas de un trastorno o enfermedad mediado por CRTH2, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 describe un espectro de resonancia magnética nuclear protonica (^1H NMR, por sus siglas en inglés) de la sal de etilenodiamina cristalina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético de la

20 Fórmula I.

La Figura 2 describe un difractograma de polvo de rayos X (XRP, por sus siglas en inglés) de la sal de etilendiamina cristalina del ácido de la Fórmula I.

10

La Figura 3 describe un termograma calorimétrico de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) de la sal de etilenodiamina cristalina del ácido de la Fórmula 1.

La Figura 4 describe un termograma termogravimétrico (TG) de la sal de etilenodiamina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 5 describe fotografías microscópicas electrónicas de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de la sal de etilenodiamina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 6 describe un espectro de ^1H NMR de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 7 describe un difractograma de SRP de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 8 describe un termograma de DSC de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 9 describe un termograma de TG de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 10 describe fotografías de SEM de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 11 describe un espectro de ^1H NMR de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 12 describe un difractograma de XRP de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 13 describe un termograma de DSC de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 14 describe fotografías de SEM de la sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 15 describe un espectro de ^1H NMR de la sal de colina cristalina del ácido de la Fórmula I.

5 La Figura 16 describe un difractograma de XRP de la sal de colina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 17 describe un termograma de DSC de la sal de colina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 18 describe un termograma de TG de la sal
10 de colina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 19 describe fotografías de SEM de la sal de colina cristalina del ácido de la Fórmula I.

La Figura 20 describe una curva de respuesta de dosis para el ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético de la
15 Fórmula I en un análisis de unión de radioligando competitivo usando células transfectadas por CRTH2.

La Figura 21 describe una curva de respuesta de dosis para ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético de la
20 Fórmula I ($\blacktriangle$), junto con un antagonista selectivo por DP1 BWA 868C ($\blacksquare$) para comparación, en un análisis de unión de radioligando competitivo usando células transfectadas por DP1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Para facilitar el entendimiento de la descripción exhibida en la presente, más adelante se definen cierto número de términos.

5 Como se usa en la presente, las formas singulares, "un", "uno" y "el" pueden referirse a articulo plurales a menos que se establezca específicamente de otra manera. Generalmente, la nomenclatura usada en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química
10 medicinal y farmacología descritas en la presente son aquellas bien conocidas y empleadas comúnmente en la materia. A menos que se especifique de otra manera, todos los términos tecnica y científicos usados en la presente tienen generalmente el mismo significado que se entiende por alguien
15 con experiencia en la materia a la cual pertenece eta descripcion. En el caso en el que una pluralidad de definiciones para un término en la presente, aquellos en esta sección prevalecen a menos que se establezca de otra manera.

El término "anti-solvente" se refiere a un líquido
20 que se agrega a un solvente para reducir la solubilidad de un compuesto en dicho solvente, dando como resultado la precipitación del compuesto.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero no limitado a, un primate (v.gr., ser
25 humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo,

rata o ratón. Normalmente, los términos "sujeto" y "paciente" se pueden intercambiar en la presente por referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, particularmente un sujeto humano.

5 Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se entiende que incluye aliviar o eliminar un trastorno o enfermedad, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno de enfermedad; o aliviar o erradicar las causas del trastorno o enfermedad de los mismos.

10 Los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se refiere a un método para retardar o descartar el inicio de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes, impedir que un sujeto adquiera una enfermedad, o reducir el riesgo de un sujeto para admitir la enfermedad.

15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o alivia a algún grado, uno o más de los síntomas de una enfermedad, condición o trastorno que se está tratando. El
20 término "cantidad terapéuticamente efectiva" también se refiere a la cantidad de un compuesto que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca por un investigador, veterinario médico o clínico.

14

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable",
excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo
fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente
aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo
5 farmacéuticamente aceptable, tal como relleno líquido o
sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de
encapsulación. Cada componente deberá ser "farmacéuticamente
aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros
ingredientes de una formulación farmacéutica. Deberá ser
10 adecuado para usarse en contacto con el tejido u órgano de
seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación,
respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o
complicaciones, conmensurado con una relación de
beneficio/riesgo razonable.

15 El término "presente en la naturaleza" o "nativo"
cuando se usa en relación con los materiales biológicos tales
como moléculas de ácido nucleicos, polipéptidos, células
huésped y similares, se refiere a materiales que se
encuentran en la naturaleza y no son manipulados por el
20 hombre. Similarmente, "no presente en la naturaleza" o "no
nativo" se refiere a un material que no se encuentra en la
naturaleza o que se ha modificado estructuralmente o
sintetizado por el hombre.

El término "CRTH2" se refiere a una proteína
25 aceptora de CRTH2 o variante del mismo, que es capaz de

mediar una respuesta celular a PGD_2 in vitro o in vivo. Las variantes de CRTH2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un CRTH2 nativo, es decir, proteínas que tienen una o más supresiones, inserciones o sustituciones de aminoácidos más presentes en la naturaleza o no presentes en la naturaleza (v.gr., derivados, homólogos y fragmentos de CRTH2) comparado con la secuencia de aminoácido de un CRTH2 nativo. La secuencia de aminoácidos de una variante de CRTH2 es por lo menos aproximadamente 80% idéntica, por lo menos aproximadamente 90% idéntica, o por lo menos aproximadamente 95% idéntica a un CRTH2 nativo.

El término "otro receptor de PGD_2 " se refiere a una proteína de receptor de prostanoides diferente a CRTH2, o una variante del mismo, que puede mediar una respuesta celular a PGD_2 in vitro o in vivo. "Otro receptor de PGD_2 " puede ser selectivo para PGD_2 , v.gr. DP, u otro o más prostanoïdes. Variantes de "otro receptor de PGD_2 " incluyen proteínas sustancialmente homólogas a un receptor de prostanoïdes nativas correspondientes diferentes a CRTH2, es decir, proteínas que tienen una o más supresiones, inserciones o sustituciones de aminoácidos presentes en la naturaleza o no presentes en la naturaleza, (es decir, derivados, homólogos, y fragmentos de un receptor de prostanoïdes diferentes a CRTH2). La secuencia de aminoácidos de variantes de "otro receptor de PGD_2 " por lo menos es aproximadamente 80%

idéntico, por lo menos aproximadamente 90% idéntico o por lo menos aproximadamente 95% idéntico al "otro receptor de PGD₂ nativo correspondiente.

El término "antagonista de CRTH2" se refiere a un compuesto que, v.gr., bloquea, disminuye, evita, inhibe, o desregula parcial o totalmente la actividad de CRTH2 y/o la actividad de uno o más receptores de PGD₂ diferentes. El término "antagonista de CRT2" también se refiere a un compuesto que se une a, retarda la activación de, inactiva, o desensibiliza CRTH2 o uno o mas de otros receptores de PGD₂. Un antagonista de CRTH2 puede actuar interfiriendo con la interacción de PGD₂ con CRTH2 o uno o más de otros receptores de PGD₂.

Los términos " trastorno o enfermedad mediada por CRTH2" y "una condición, trastorno o enfermedad mediada por CRTH2" se refiere a una condición, trastorno o enfermedad caracterizado por actividad de CRTH2 inapropiada, v.gr., menos de o mayor que normal. La actividad funcional de CRTH2 inapropiada puede surgir como resultado de la expresión de CRTH2 en células que normalmente no expresan CRTH2, expresión de CRTH2 incrementada o grado de activación intracelular, conduciendo a, v.gr., trastornos o enfermedades inflamatorios o inmunes relacionados; o expresión de CRTH2 disminuida. Una condición, trastorno o enfermedad mediada por CRTH2, puede mediar completa o parcialmente por actividad

de CRTH2 inapropiada. En particular, una condición, trastorno o enfermedad mediada por CRTH2, es una en la cual la modulación de CRTH2 o uno o más de otro receptores de PGD₂ da como resultado algún efecto sobre la condición o trastorno subyacente, v.gr., un antagonista o agonista de CRTH2 da como resultando alguna mejora en por lo menos algunos de los pacientes que se están tratando.

Sales de Amina

En la presente se proveen sales de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético y solvatos del mismo; y procesa su preparación. También se proveen composiciones farmacéuticas de estas sales o solvatos de amina de las mismas, y los métodos para u uso para tratar, prevenir o disminuir uno o más síntomas de un trastorno o enfermedad mediado por CRTH2.

De acuerdo con una modalidad, se provee una sal de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético farmacéuticamente aceptable, que comprende el ácido de la Fórmula y una amina farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad, se provee un solvente de una sal de amina cristalina farmacéuticamente aceptable de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)

78

pirimidin-5-il}acético que comprende el ácido de la Fórmula I, una amina farmacéuticamente aceptable, y un solvente.

En ciertas modalidades, la relación molar del ácido de la Fórmula I contra la amina en una sal de amina o un solvato del mismo es de aproximadamente 0.5 a alrededor de 10, de 0.5 a alrededor de 5, de aproximadamente 0.5 a alrededor de 3, de aproximadamente 0.5 a alrededor de 2, de alrededor de 0.8 a alrededor de 1.2, o de alrededor de 1.

En ciertas modalidades, la relación molar del ácido de la Fórmula I contra el solvente en un solvato de una sal de amina provista en la presente es de aproximadamente 0.1 a alrededor de 2, de aproximadamente 0.2 a alrededor de 1, o de alrededor de 0.3 a alrededor de 0.5, o de alrededor de 0.1, alrededor de 0.2, alrededor de 0.3, alrededor de 0.4, alrededor de 0.5, alrededor de 0.6, alrededor de 0.7, alrededor de 0.8, alrededor de 0.9, o alrededor de 1.

Las aminas adecuadas para usarse en las sales o solvatos de aminas de las mismas como se provee en la presente incluyen, pero no se limitan a, aminas primarias, incluyendo metilamina, etilamina, etanolamina, tris(hidroximetil)aminometano y etilendiamina; aminas secundarias, incluyendo dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, dibutilamina, di-sec-butilamina, dicitclohexilamina, dietanolamina, meglumina, pirrolidina, piperidina, piperazina y benztatina; aminas terciarias,

incluyendo trimetilamina, trietilamina, trietanolamina, y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina; amonio cuaternario, incluyendo colina, tetra-metilamonio y tetraetilamonio. Para una revisión sobre aminas adicionales, véase "Handbook of
5 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

En una modalidad, la amina farmacéuticamente aceptable es una diamina. La diamina farmacéuticamente aceptable tiene primero y segundo grupos amino, que son
10 independientemente un grupo amino primario, secundario o terciario, o un grupo amonio cuaternario. Las diaminas adecuadas para usarse en la sal de diamina incluyen, pero no se limitan a, etilendiamina, piperazina y benzatina. La sal de diamina del ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-
15 (trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético comprende de aproximadamente 1 a alrededor de 3, de aproximadamente 1.5 a alrededor de 2.5, de aproximadamente 1.75 a alrededor de 2.25, o de aproximadamente 2 equivalentes molares del ácido de la Fórmula I para un equivalente molar
20 de la diamina.

En un grupo de las sales de diamina de esta modalidad, el primer grupo amino de la diamina es un grupo amino primario y el segundo grupo amino es independientemente un grupo amino primario, secundario o terciario, o amonio
25 cuaternario. En otro grupo de las sales de diamina, el primer

grupo amino es independientemente un grupo amino secundario y el segundo grupo amino es un grupo amino primario, secundario o terciario, o amonio cuaternario. En aún otro grupo de las sales de diamina, el primer grupo amino es independientemente un grupo amino terciario y el segundo grupo amino es un grupo amino primario, secundario o terciario, o amonio cuaternario. En aún otro grupo de las sales de diamina, el primer grupo amino es un amonio cuaternario, y el segundo grupo amino es independientemente un grupo amino primario, secundario o terciario, o amonio cuaternario.

En aún otra modalidad, la amina farmacéuticamente aceptable es una diamina con dos grupos amino primarios. La sal de diamina primaria del ácido de la Fórmula I comprende de aproximadamente 1 a alrededor de 3, de aproximadamente 1.5 a alrededor de 2.5, de aproximadamente 1.75 a alrededor de aproximadamente 2.25, o de aproximadamente 2 equivalentes molares del ácido de la Fórmula para un equivalente molar de la diamina primaria.

En aún otra modalidad, la diamina primaria es etilendiamina. La sal de etilendiamina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético comprende aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y de aproximadamente un equivalente molar de etilendiamina, como se estima con base en el espectro de ^1H NMR (Figura 1).

En aún otra modalidad, la sal de etilendiamina de ácido de la Fórmula I es cristalina. La sal de etilendiamina cristalina tiene un patrón de difracción de XRP sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

5 Particularmente, la sal de etilendiamina cristalina tiene un pico de difracción de XRP característico en un ángulo dos theta de aproximadamente 5.9° . Además, la sal de etilendiamina cristalina tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 3. La sal de

10 etilendiamina cristalina tiene una endoterma con una temperatura pico de aproximadamente 123°C y una temperatura de inicio de 114°C , o con una temperatura pico de aproximadamente 216°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 212°C . Alternativamente, la sal de

15 etilendiamina cristalina tiene endotermias con una temperatura pico de aproximadamente 123°C y una temperatura de inicio de 114°C y una temperatura pico de aproximadamente 123°C y una temperatura de inicio de 114°C y una temperatura pico de 216°C y una temperatura de inicio de aproximadamente

20 212°C .

En una modalidad, el solvato muestra una pérdida de de aproximadamente 1% a alrededor de 10%, incluyendo pero no limitado a, aproximadamente 1%, aproximadamente 2%, aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, aproximadamente 5%,

25 aproximadamente 6%, aproximadamente 7%, aproximadamente 8%,

aproximadamente 9%, y aproximadamente 10% en peso entre 125°C a 150°C. En otra modalidad, el solvato muestra pérdida de 2%, a aproximadamente 3%, aproximadamente 4%, o aproximadamente 5% en peso entre 125°C a 150°C.

5 En una modalidad, el solvato contiene de aproximadamente 0.1 a alrededor de 2, de aproximadamente 0.2 a alrededor de 1, o de aproximadamente 0.3 a alrededor de 0.5; o de aproximadamente 0.1, alrededor de 0.2, alrededor de 0.3, alrededor de 0.4, alrededor de 0.5, alrededor de 0.6, 10 alrededor de 0.7, alrededor de 0.8, alrededor de 0.9, o alrededor de 1 equivalente molar del solvente para cada equivalente molar de la sal de amina. En otra modalidad, el solvato contiene de aproximadamente 0.3 a alrededor de 0.5 equivalente molar del solvente para cada equivalente molar de 15 la sal de amina. En aún otra modalidad, el solvato contiene aproximadamente 0.3 equivalente molar del solvente para cada equivalente molar de la sal de amina. En aún otra modalidad, el solvento contiene aproximadamente 0.4 equivalente molar del solvente para cada equivalente molar de la sal de amina. 20 En aun otra modalidad, el solvato contiene aproximadamente 0.5 equivalente molar del solvente para cada equivalente molar de la sal de amina.

 En una modalidad, el solvente en el solvato es un alcohol, incluyendo, pero no limitado a, metanol, etanol, 25 isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butano, 2-butanol, t-

butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol- 2-etoxietanol y etilenglicol. En otra modalidad, el solvente es etanol.

En aún otra modalidad, la amina farmacéutica
5 aceptable es una diamina con dos grupos amino secundarios. La sal de diamina secundaria del ácido de la Fórmula I comprende de aproximadamente 1 a alrededor de 3, de aproximadamente 1.5 a alrededor de 1.5 a alrededor de 2.5, de aproximadamente 1.75 a aproximadamente 2.25 o de aproximadamente 2 equivalente
10 molares del ácido de la Fórmula I para un equivalente molar de la diamina secundaria.

En aún otra modalidad, la diamina secundaria es piperazina. La sal de piperazina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)
15 pirimidin-5-il}acético comprende aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y aproximadamente un equivalente molar de piperazina como se estima con base en su espectro de ^1H RMN (Figura 6).

En aún otra modalidad, la sal de piperazina es
20 cristalina. La sal de piperazina tiene un patrón de difracción XRP sustancialmente como se muestra en la Figura 7. En una modalidad, la sal de piperazina tiene picos de difracción de XRP característicos en ángulo dos theta de aproximadamente 10.7, 15.9, 22.3 y 24.0°. En otra modalidad,
25 la sal de piperazina tiene un pico de difracción de CRP

24

característico en un ángulo dos theta de aproximadamente 10.7, 15.9, 22.3, o 24.0°. En aún otra modalidad, la sal de piperazina cristalina tiene un termograma sustancialmente como se muestra en la Figura 8. En aún otra modalidad, la sal de piperazina cristalina tiene una endotermia con una temperatura pico de aproximadamente 203°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 197°C o con una temperatura pico de aproximadamente 223°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 219°C. En una modalidad alternativa, la sal de piperazina cristalina tiene endotermias con una temperatura pico de aproximadamente 203°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 197°C y una temperatura pico de aproximadamente 223°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 219°C.

En aún otra modalidad, la diamina secundaria es benzatina. La sal de benzatina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético comprende aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula (I) y aproximadamente un equivalente molar de benzatina, como se estima con base en su espectro de ¹H NMR (Figura 11).

En aún otra modalidad, la sal de benzatina es cristalina, que tiene un patrón de difracción de XRP sustancialmente como se muestra en la Figura 12. En una modalidad, la sal de benzatina tiene picos de difracción de

XRP característicos en ángulo dos theta de aproximadamente 8.0, 11.5, 16.0, 17.5 y 23.4°. En otra modalidad, la sal de benzatina tiene un pico de difracción de XRP características en un ángulo dos theta de aproximadamente 8.0, 11.5, 16.0, 17.5 o 23.4°. En aun otra modalidad, la sal de benzatina cristalina tiene un termograma DSC como se muestra en la Figura 13. En una modalidad alternativa, la sal de bencidina cristalina tiene una endotermia con una temperatura pico de aproximadamente 156°C y una temperatura inicial de aproximadamente 154°C.

En aún otra modalidad, la amina es una monoamina. La sal de monoamina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético comprende de aproximadamente 0.5 a alrededor de 1.5, de aproximadamente 0.75 a alrededor de 1.25, o de aproximadamente 1 equivalente molar del ácido de la Fórmula I para un equivalente molar de la monoamina.

En un grupo de las sales de monoamina de esta modalidad, la monamina de las sales de monoamina tienen un grupo amino primario. En otro grupo de las sales de monoamina, la monoamina tiene un grupo amino secundario. En aún otro grupo de las sales de monoamina, la monoamina tiene un grupo amino terciario. En aún otro grupo de las sales de monoamina, la monoamina tiene un grupo amonio cuaternario.

En una modalidad alternativa, la amina es colina. La sal de colina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético comprende aproximadamente un equivalente molar del ácido de eal Fórmula I y aproximadamente un equivalente molar de colina, como se estima con base en su espectro de ^1H NMR (Figura 15).

En aún otra modalidad, la sal de colina del ácido de la Fórmula I es cristalina, que tiene un patrón de difracción de XRP sustancialmente como se muestra en la Figura 16. En una modalidad, la sal de colina tiene picos de difracción de XRP característicos en ángulos dos theta de aproximadamente 6.5, 19.6, 20.0, 21.9 y 26.4°. En otra modalidad, la sal de colina tiene un pico de difracción de SRP característico en un ángulo dos theta de aproximadamente 6.5, 19.6, 20.0, 21.9, o 26.4°. En aún otra modalidad, la sal de colina cristaliza tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 17. En una modalidad alternativa, la sal de colina cristaliza tiene una endotermia con una temperatura pico de aproximadamente 195°C y una temperatura inicial de aproximadamente 193°C.

Se deberá entender que los valores numéricos de los picos de los patrones de difracción de polvo de rayos X puede variar ligeramente de una máquina a otra o de una muestra a otra y de manera que los valores cotizados no se consideran

como absolutos, pero con una variabilidad permisible, tal como 0.1°, que se recomienda en United State Pharmacopeia, 2007, 387-389.

5 Proceso de Preparación

También se provee un proceso para preparar una sal de amina del ácido de la Fórmula (I). En una modalidad, el proceso comprende hacer reaccionar ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético con una amina en un solvente a una primera temperatura predeterminada.

En una modalidad alternativa, el proceso comprende los pasos de: (a) generar una sal de amina haciendo reaccionar el ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético con una amina en un solvente en una primera temperatura predeterminada; y (b) precipitar la sal de amina a una segunda temperatura predeterminada.

Los solventes solubles para usarse con el fin de preparar las sales de amina del ácido de la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, incluyendo éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, octano, iso-octano, ciclopenteno, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, tetralina y cumeno; hidrocarburos clorados, incluyendo diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano, 1,1-

dicloroeteno, 1,2-dicloroeteno, cloroformo, tricloroetano, tricloroeteno, tetracloruro de carbono, clorobenceno y trifluorometilbenceno; alcoholes, incluyendo metanol, etanol, isopropanol (IPA), 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-metoxietanol, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, y etilenglicol; éteres incluyendo éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil t-butílico (MTBE), éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano y anisol; cetonas, incluyendo acetona, butanona, metil etil cetona (MEK), metil isopropil cetona, metil butil cetona y metil isobutil cetona (MIBK); ésteres, incluyendo acetato de metilo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y acetato de butilo; carbonatos, incluyendo carbonato de etileno y carbonato de propileno; amidas, incluyendo formamida, N,N-dimetilformamida (DMF) y N,N-dimetilacetamida; nitrilos, incluyendo acetonitrilo (ACN); sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO); sulfonas, tal como sulfolano; compuestos nítro, tales como nitrometano y nitrobenceno; heterociclos, tal como N-metil pirrolidona, 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidrofurano (THF), dioxano y piridina; ácidos carboxílicos, tales como ácido cético, ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético; fosforamidas, tal

29

como hexametilfosforamida; sulfuro de carbono; agua; y sus mezclas.

En ciertas modalidades, la reacción de formación de sales de amina (es decir, paso a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 a alrededor de 150°C, de aproximadamente 10° a alrededor de 110°C, o de aproximadamente 20 a alrededor de 100°C. En una modalidad, el solvente es acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, N,N-dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, un alcohol en bajo contenido (v.gr., metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, sec-butanol o 2-metoxietanol), acetato de metilo, acetato de etilo, formato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo, cloroformo, diclorometano, éter metil terbutílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter de petróleo, hexanos, heptano, tolueno, agua o una mezcla de los mismos. En otra modalidad, el solvente es un alcohol en bajo contenido de 1 a 5 carbonos, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, sec-butanol, 2-metoxietanol, o una mezcla de los mismos.

En ciertas modalidades, la reacción de formación de sales de amina se lleva a cabo en presencia de una cantidad en exceso a la amina para aumentar al máximo el rendimiento de la reacción. La relación molar del grupo amino en la amina contra el ácido de la Fórmula I es no menor a aproximadamente 1.01, no menor a aproximadamente 1.05, no menor a

aproximadamente 1.1, no menor a aproximadamente 1.2, de aproximadamente 1.05 a alrededor de 10, de aproximadamente 1.1 a alrededor de 5, o de aproximadamente 1.2 a alrededor de 2.5.

5 En ciertas modalidades, la reacción de formación de sales se lleva a cabo en una solución, es decir, tanto el ácido de la Fórmula I y la amina se disuelven en el solvente. En ciertas modalidades, la reacción de formación de sales se lleva a cabo como una mezcla de lechada del ácido de la
10 Fórmula I y la amina en el solvente. En este caso, el ácido de la Fórmula I no se disuelve completamente, mientras que la amina se disuelve completamente.

 En cierta modalidad, la sal de amina formada en el paso de reacción de formación de amina puede precipitarse de
15 la solución de reacción, o mezcla de lechada usando métodos convencionales, incluyendo, pero no limitado a, enfriamiento, congelación, evaporación de solventes, adición de un anti-solvente, o adición inversa a un anti-solvente. El paso de precipitación puede llevarse a cabo a una temperatura de
20 aproximadamente -50 a alrededor de 100°C, de aproximadamente -30 a alrededor de 50°C, o de aproximadamente -10 a alrededor de 30°C. Para acelerar el paso de precipitación (cristalización), el proceso puede comprender además el paso de sembrar la solución o mezcla de reacción. El proceso puede
25 comprender también un paso de aislamiento, en el cual el

precipitado puede aislarse por un método convencional tal como filtración y centrifugación, seguido por lavado con un solvente y luego secado.

En una modalidad, la sal de amina se prepara mediante (a) la reacción de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético con la amina en un alcohol en bajo contenido, tal como etanol, y una temperatura elevada, para generar una solución de reacción transparente. Cuando la amina es una diamina, la relación molar de la molécula de diamina contra el ácido de la Fórmula I, en la solución de reacción, no es menor a aproximadamente 0.505, no menor a aproximadamente 0.525, no menor a aproximadamente 0.55, o no menor aproximadamente 0.60; por no mayor a aproximadamente 10 o alrededor de 100. Cuando la amina es una monoamina, la relación molar de la molécula de monoamina contra el ácido de la Fórmula I en la solución de reacción, no es menor a aproximadamente 1.01, no menor aproximadamente 1.05, no menor aproximadamente 1.1; pero no mayor a aproximadamente 10 o alrededor de 100.

La sal de amina puede precipitarse enfriando la solución de reacción a o debajo de la temperatura ambiente, o por evaporación de solvente. Los precipitados de la sal de amina también pueden formarse agregando cualquier solvente a la solución de reacción o agregando la solución de reacción a un antisolvente.

Los antisolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, incluyendo eter de petróleo, pentano, hexano, heptano, octano, isooctano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno, 5 tetralina y cumeno; hidrocarburos clorados, incluyendo diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tricloroetano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, clorobenceno y trifluorometilbenceno; alcoholes, incluyendo isopropanol, 1- 10 propanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 3-metil-1-butanol, 1-pentanol, 2-etoxietanol y etilenglicol; éteres, incluyendo éter dietílico, éter diisopropílico, t-butil éter metílico, éter difenílico, 1,2-dimetoxietano, bi(2-metoxietil)éter, 1,1-dimetoximetano, 2,2-dimetoxipropano y anisol; cetonas, 15 incluyendo butanona, metil isopropil cetona, metil butil cetona y metil isobutil cetona, esterés, incluyendo acetato de metilo, formato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isobutilo y acetato de butilo, carbonatos, incluyendo carbonato de 20 etileno y carbonato de propileno; compuestos nitro, incluyendo nitrometano y nitrobenceno, heterociclos, sulfuro de carbono; agua y mezclas de los mismos.

Cuando dos solventes se usan como un par de solventes/antisolventes, la sal de amina del ácido de la 25 Formula I tiene una solubilidad superior en el solvente que

en el anti-solvente. Opcionalmente, el solvente y el antisolvente en un par de solvente/antisolvente por lo menos son parcialmente miscibles.

En otra modalidad, la sal de amina se prepara mediante (a) reacción de una lechada de ácido (4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il)acético con la amina en un solvente, tal como etanol, a temperatura ambiente o una temperatura elevada. Después de la reacción, la sal de amina puede recuperarse como sólido mediante enfriamiento, evaporando solvente de, o agregando un antisolvente a la mezcla de reacción de lechada.

Para acelerar el paso de precipitación (cristalización), el proceso puede comprender además el paso de sembrar la solución de reacción o mezcla de reacción, antes o durante el inicio del paso de precipitación. La cantidad de cristales de semilla agregados excede la cantidad de saturación en el solvente que se usa de manera que no disuelven cristales de semilla presentes en la solución de reacción.

Otros métodos de formación de sales también pueden aplicarse en la presente invención. Por ejemplo, la sal de amina del ácido de la Fórmula I se puede preparar convirtiendo una sal del ácido, v.gr., sal de sodio o sal de potasio, a una sal de amina vía intercambio de cationes usando una columna de intercambio de cationes. La sal de

34

ácido del ácido de la Fórmula I también se puede producir moliendo físicamente ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético sólido y la amina unida en ausencia de un solvente.

5 Además de la precipitación y cristalización, las sales de amina sólidas provistas en la presente también se pueden preparar usando método convencionales conocido para los expertos en la materia, incluyendo secado por rociado, secado por rolado, liofilización y cristalización de fusión.

10

Composiciones Farmacéuticas

También se provee una composición farmacéutica que comprende una sal de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-
15 il}acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente farmacéutico activo, en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección del excipiente, a un alto grado, depende de factores, tales como el modo
20 particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo y la naturaleza de la forma de dosis.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer en formas de dosis unitarias o
25 formas de dosis múltiples. Las formas de dosis unitarias,

como se usa en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración a sujetos humanos y animales y se empacan individualmente como se conoce en la materia. Cada dosis unitaria contiene una

5 cantidad predeterminada de los ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampolletas, jeringas y tabletas y cápsulas empacadas

10 individualmente. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiples es una pluralidad de formas de dosis unitarias idénticas empacadas en un solo contenedor que será administrado en forma de dos unitaria segregada. Ejemplos de

15 formas de dosis múltiples incluyen frascos, botellas de tabletas o cápsulas o botellas de pintas o galones.

Las sales de amina del ácido de la Fórmula I provistas en la presente pueden administrarse solas o en combinación con uno o más compuestos provistos en la

20 presente, uno o más ingredientes activos diferentes. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de amina provista en la presente se puede formular en varias formas de dosis para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como

25 una forma de dosis de liberación modificada, incluyendo

36

formas de dosis de retención retardada, extendida, prologada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada, y las formas de dosis de retención gástrica. Las formas de dosis pueden prepararse de acuerdo
5 con métodos convencionales y las técnicas conocidas por los expertos en la materia (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone y otros, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY,
10 2002; Vol. 126).

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar una a la vez, o múltiples veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración de tratamiento puede variar con la
15 edad, peso y condición del paciente que está siendo tratado y se puede determinar empíricamente usando protocolos de prueba conocidos o por extrapolación de prueba in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Además se entiende que para cualquier régimen de dosis específica individual particular deberán
20 ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración Oral

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden proveerse en formas de dosis sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Como se
5 usa en la presente, la administración oral también incluye administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosis orales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, cápsulas, píldoras, trociscos, píldoras, pastillas, cápsulas, o pellas, goma de mascar medicada, gránulos, polvos
10 de volumen, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones, obleas, chispas, elixires, y jarabes. Además de los ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes
15 farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de tintes, agentes edulcorantes y agentes saborizantes.

20 Los aglutinantes o granuladores imparten cohesividad a una tableta para asegurar la tableta que permanece intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa y
25 almidón pre-gelatinizado (v.gr., STARCH 1500); gelatina;

azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma Panwar, goma Ghatti, mucílago de cáscaras de Isabgol, 5 carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactana de Alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Los rellenos adecuados incluyen, pero no 10 se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina celulosa en polvo, dextranos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. El aglutinante o relleno puede estar presente de aproximadamente 50 a alrededor de 99% en 15 peso en las composiciones farmacéuticas provistas en la presente.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, 20 cloruro de sodio, almidón seco y azúcar pulverizada. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa, e inositol, cuando está presente en suficiente cantidad, puede impartir propiedades a algunas tabletas comprimidas que permiten la desintegración en la boca al masticarse. Dichas 25 tabletas comprimidas pueden usarse como tabletas masticables.

79

Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV, pulpa citrica; celulosas entrelazadas, tales como croscarmelosa; polimeros entrelazados, tales como crospovidona; almidones entrelazados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina; tal como glicolato de almidón de sodio; poliacrilina de potasio; almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca almidón pregelatinizado; arcillas; alineaciones; y mezclas de los mismos. La cantidad de desintegrante en las composiciones farmaceuticas provistas en la presente varia por el tipo de formulación y es fácilmente discernible por los expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden contener de aproximadamente 0.5 a alrededor de 15% o de aproximadamente 1 a alrededor de 5% en peso de un desintegrante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio; aceite mineral, aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tal como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí,

2/0

aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya, estearato de zinc; oleato de etilo; laurato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) and CAB-O-SIL[®] (Cabot Co. of
5 Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden contener de aproximadamente 0.1 a alrededor de 5% en peso de un lubricante.

Los lubricantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-Sil[®] (Cabot Co., de Boston, MA) y
10 talco libre de asbesto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C solubles en agua, certificados, aprobados y colorantes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de aluminio y lacas de color y sus mezclas. Una laca de color es la combinación por absorción de
15 un colorante soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, dando como resultando una forma insoluble del colorante. Los agentes saborizantes incluye sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable,
20 tal como menta y salicilato de metilo. Agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales tales como sacarina y aspartame. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y agentes tensioactivos tales
25 como monooleato de poliozietilen sorbitan (TWEENE 20),

monoleato de sorbitan de polioxi-etileno 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes suspendedores y dispersantes incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodo, 5 hidroxipropil metilcelulosa y polivinil pirrolidona. Conservadores incluyen glicerina, metil y propil parabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monoleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y eter 10 de polietilen-laurilo. Solventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Ejemplos de líquidos no acuosos usados en emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos incluyen ácido cítrico y tartárico. Fuentes de dióxido de carbono incluyen 15 bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Deberá entenderse que muchos vehiculos y excipientes pueden servir para varias funciones, aún dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la 20 presente se pueden proveer como tabletas comprimidas, triturados de tabletas, trociscos masticables, tabletas de disolución rápida, multiples tabletas comprimidas, o tabletas de revestimiento entérico, tabletas revestidas con azúcar o revestidas con películas. Las tabletas revestidas entéricas 25 son tabletas comprimidas revestidas con sustancias que

resisten la acción de ácido en el estómago pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, fenilsalicilato, ceras, barniz, barniz de amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa. Tabletetas revestidas con azúcar son tabletetas comprimidas rodeadas por un revestimiento de azúcar que puede ser benéfico para cubrir sabores u olores objetables y para proteger a las tabletetas de oxidación. Las tabletetas revestidas con películas son tabletetas comprimidas que se cubren con una capa o película delgada de un material soluble en agua. Los revestimientos de películas incluyen, pero no se limita a, hidroxietilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El revestimiento de películas imparte las mismas características generales como revestimiento de azúcar. Las múltiples tabletetas comprimidas son tabletetas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión, incluyendo tableteas en capas y tabletetas revestidas a presión o revestidas en seco.

Las formas de dosis de tabletetas pueden prepararse de ingrediente activo en forma de polvo, cristalina o granulada, solas o en combinación con un o más vehiculos o excipientes descritos en la presente, incluyen aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada,

43

lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en formación de tabletas y trociscos masticables.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden proveerse como cápsulas suaves o duras, que pueden estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, conocidas también como la capsula rellena en seco (DFC), consiste de dos secciones, una deslizándose sobre la otra, encerrando así completamente el ingrediente activo. La capsula elástica suave (SEC) es una cubierta suave globular, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina suave pueden contener un conservador para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservadores adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluyendo metil y propil parabenos y ácido sorbico. Las formas de dosis líquidas, semisólidas y sólidas provistas en la presente pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosis líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones pueden prepararse como se describió en las Patentes Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Las cápsulas también pueden estar revestidas como se conoce por los expertos en la

H

materia con el fin de modificar o sostener disolución del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer en formas de dosis líquidas y 5 semisólidas, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarbes. Una emulsión es un sistema de dos fases en las cuales un líquido se dispersa en la forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido, que puede ser de aceite en agua o agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un 10 líquido o solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsificante y conservador. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservador farmacéuticamente aceptable. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, 15 tal como un diacetal de alquilo inferior de un aldehído de alquilo inferior (el término alquilo "inferior" significa un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono) v.gr., acetal dietílico de acetaldehído; y un solvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como 20 propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones transparentes, dulces e hidroalcohólicas. Los jarbes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa y también pueden contener un conservador. Para una forma de dosis líquida, por ejemplo, una solución en un 25 polietilenglicol que puede diluirse con una cantidad

HS

suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable; v.gr., agua, que será medida convenientemente para la administración.

Otras formas de dosis líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a, las que contienen los ingredientes activos provistos en la presente y un mono o polialquilenglicol dialquilado, incluyendo, 1,2-dimetoximetano, diglicina, triglicina, tetraglicina, éter metílico de polietilenglicol 350, éter dimetílico de polietilenglicol 550, éter dimetílico de polietilenglicol 750, en donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado de peso molecular de polietilenglicol. Estas formulaciones además pueden comprender uno o más antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), propil galáto, vitamina E, hidroquinona, hidroxycumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido malico, sorbitol, ácido fosforico, bisulfito, metilbisulfito de sodio ácido tiopropionico y sus esteres y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente para administración oral pueden proveerse también en forma de liposomas, micelios, microesferas o nanosistemas. Las formas de dosis micelares se pueden preparar como se describió en la Patente de E.U.A. No. 6,350,458.

26

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden proveer como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes, para reconstituirse en una forma de dosis líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en gránulos o polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los gránulos o polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y saborizantes se pueden usar en todas las formas de dosis anteriores.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden co-formular con otros ingredientes activos que no dañan la acción terapéutica deseada o con sustancias que suplementan la acción deseada, tal como antiácidos, inhibidores de bomba de protones y antagonistas receptores de H_2 .

H7

B. Administración Parenteral

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar parenteralmente por inyección, infusión o implante, para administración local o sistémica.

5 La administración parenteral, como se usa en la presente, incluyen administración intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracranial, intramuscular, intrasinovial y subcutánea.

10 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular en cualquier forma de dosis que son adecuadas para la administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelios, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para
15 soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Las formas de dosis pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia de ciencia farmacéutica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra.).

20 Las composiciones farmacéuticas pretendidas para administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o
25 conservadores contra el crecimiento de microorganismos,

47

esterilizadores, mejoradores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores de pH, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspendedores y agentes dispersantes, agentes humectantes o emulsificantes, agentes
5 de formación de complejos, agentes sequestradores o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste de pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limita a, agua, solución salina solución salina
10 fisiológica o solución salina regulada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio. Inyección de solución de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de Ringer de dextrosa y lactatada. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limita a, aceites
15 fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de soya, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soya hidrogenados y triglicéridos de cadena mediana
20 de aceite de coco y aceite de semilla de plan. Los vehículos miscibles en agua incluyen, pero no se limitan a, etano, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (v.gr., polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y sulfóxido de
25 dimetilo.

Los agentes antimicrobianos adecuados o conservadores incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutano, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, metil y propil parabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes reguladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos descritos en la presente, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaina. Agentes de suspensión y dispersantes adecuados son aquellos como se describió antes, incluyendo carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa de hidroxipropilo y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsificantes adecuados incluyen los descritos en la presente, incluyendo monolaurato de poliozietilensorbitan, monoleato de poliozietilen sorbitan 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes de formación de complejos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo alfa-ciclodextrina, beta

ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sulfobutileter-beta-ciclodextrina y sulfobutil éter 7-beta-ciclodextrina (CAPTISOL®O, CyDex, Lenexa, KS).

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular para administración de dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosis solas se empacan en una ampolleta, un frasco vial, o una jeringa. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples pueden contener un agente antimicrobiano y concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deberán ser estériles, como se conoce y practica en la materia.

En una modalidad, se proveen composiciones farmacéuticas como soluciones estériles de fácil uso. En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, para reconstituirse con un vehículo antes del uso. En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como suspensiones estériles fáciles de usar. En aún otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proveen como productos insolubles secos estériles para reconstituirse con un vehículo antes de usarse. En aún otras modalidades, las composiciones farmacéuticas se proveen como emulsiones estériles listas para usarse.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden formularse como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se dispersan en una matriz interna sólida, que se rodea por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero permite el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas que se difunden a través de las mismas.

Las matrices internas adecuadas incluyen polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nilón plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, hule natural; poli-isopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, hules de silicón, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicón, polímeros hidrofílicos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico entrelazado y acetato polivinílico hidrolizado parcialmente entrelazado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, hules de silicon, 5 polidimetilsiloxanos, hule de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionomero de tereftalto de polietileno, hules de epiclorohidrona de hule de butilo, copolímero de 10 etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración Tópica

15 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden administrarse tópicamente a la piel, orificios o mucosa. La administración topica, como se usa en la presente, incluyen administracion intradérmica, conjuntiva, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, 20 transdérmica, nasal, vaginal, ureteral, respiratorio y rectal.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular de cualquier forma de dosis que son adecuadas para la administracion tópica para efecto local 25 o sintético, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones,

cremas, geles, hidrogel, ungüentos, polvos, recubrimientos, elixires, lociones, suspensiones, tintes, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, rociadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas provistas en la presente también pueden comprender liposomas, micelios, microesferas, nanosistemas y sus mezclas.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables para usarse en las formulaciones tópicas provistas en la presente incluyen, pero no se limitan a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, o conservadores contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, incrementadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspendedores y dispersantes, agentes humectantes o emulsificantes, agentes de formación de complejos, agentes secuestradores y quelantes, incrementadores de penetración, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar tópicamente por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y inyección con microagujas o libre de agujas, tal como POWDERJECT™ (Ciron Corp., Emeryville, CA) y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Las composiciones farmaceuticas provistas en la presente se pueden proveer en formas de ungüentos, cremas y geles. Los vehiculos de ungüentos adecuados incluyen bases oleaginosas o de hidrocarburos, incluyendo manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, petrolato blanco y plastibase; bases emulsificables o de absorción, tales como petrolato hidrofílico, sulfato de hidroxiestearina y lanolina anhidrida; bases removibles en agua, tales como ungüento hidrofílico; bases de ungüento soluble en agua, incluyendo polietilenglicoles de peso molecular variable; bases de emulsión, emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), incluyendo alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido estearico (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra). Esos vehiculos son emolientes pero generalmente requieren adicion de antioxidantes y conservadores.

La base de crema adecuada puede de aceite en agua o agua en aceite. Los vehiculos de crema pueden ser lavables en agua y contienen una fase oleosa, un emulsificante y una fase acuosa. La fase oleosa también llamada la fase "interna", que generalmente comprende petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente excede la fase oleosa en volumen y contiene generalmente un humectante. El

53

emulsificante en una formulación cremosa puede ser agente tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

Los geles son semisólidos, sistemas del tipo de suspensiones. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme a través del vehículo líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen polímero de ácido acrílico entrelazado, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos, Carbopol®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímero celulósicos, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxiethyl celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio y gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina pueden agregarse, o se puede dispersar el agente gelificante por trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden administrarse rectalmente, uretralmente, vaginalmente, o perivaginalmente en forma de supositorios, presarios, óvulos, cataplasmas, pastas, polvos, vendas, cremas, mascarillas, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, rociadores o enemas. Las formas de dosis pueden

manufacturarse usando procesos convencionales como los descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra.

Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero se funden o suavizan a la temperatura corporal para liberar los ingredientes activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen vehículos, tales como agentes de rigidez, que producen un punto de fusión cerca de la temperatura corporal, cuando se formulan con composiciones farmacéuticas provistas en la presente; y los antioxidantes, como se describen en la presente, incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limita a, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbocera (Polietilenglicol), esperma de ballena, parafina, cera blanca y amarilla y mezclas apropiadas de mono-, di-, y triglicéridos de ácidos grasas, hidrogeles, tales como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo, ácido poliacrílico; gelatina glicerina. Se pueden utilizar combinaciones de varios vehículos. Los supositorios rectales y vaginales pueden prepararse por el método comprimido o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a 3 g.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden administrar oftálmicamente en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones de formación de gel, polvos para soluciones, geles, insertos
5 oculares e implantes.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente pueden administrarse intranasalmente o por inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proveerse en forma de un aerosol o solución para su
10 suministro usando un contenedor presurizado, bomba, rociador, atomizador, tal como un atomizador usando electrodinámicas para producir un rocío húmedo, o nebulizador, solo o en combinación con un propulso adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-
15 heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas pueden proveerse también como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, incluyendo
20 quitosán o ciclodextrina.

Las soluciones o suspensiones para usarse en un contenedor, bomba, rociador, atomizador, nebulizador presurizado puede formularse para contener etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar,
25 solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo

provisto en la presente, un propulsor como solvente; y/o un agente tensioactivo, tal como triolato sorbitan, ácido oleico, o un ácido oligoacético.

Las composiciones farmacéuticas previstas en la presente pueden microtriturarse a un tamaño adecuado para suministrarse por inhalación, tal como 50 micrometros o menos, o 10 micrometros o menos. Las partículas tales como tampos pueden prepararse usando un método de trituración conocido por los expertos en la materia, tal como molido a chorro espiral, molido a chorro de lecho de fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización de alta presión o secado por rociado.

Las cápsulas, ampolletas y cartuchos para usarse en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas provistas en la presente; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de desempeño, tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidrida o en forma del monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosas y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un sabor

adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina de sodio.

Las composiciones farmacéutica provistas en la presente para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata o liberación modificada, incluyendo liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación Modificada

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se pueden formular como forma de dosis de liberación modificada. Como se usa en la presente, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosis en la cual el régimen o lugar de liberación de los ingredientes activos es diferente del de una forma de dosis intermedia cuando se administra una forma de dosis inmediata por la misma ruta. Las formas de dosis de liberación modificada incluyen liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, o pulsada, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y las formas de dosis de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosis de liberación modificada pueden prepararse usando una variedad de dispositivos de liberación modificadas y métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo pero no limitado a, dispositivos de liberación controlada de

matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas y sus combinaciones. El régimen de liberación de los ingredientes activos también puede modificarse variando los tamaños de partículas y polimorfismo de los ingredientes activos.

Ejemplo de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de E.U.A Nos:

3,845,770;	3,916,899;	3,536,809;	3,598,123;	4,008,719;
5,674,533;	5,059,595;	5,591,767;	5,120,548;	5,073,543;
5,639,476;	5,354,556;	5,639,480;	5,733,566;	5,739,108;
5,891,474;	5,922,356;	5,972,891;	5,980,945;	5,993,855;
6,045,830;	6,087,324;	6,113,943;	6,197,350;	6,248,363;
6,264,970;	6,267,981;	6,376,461;	6,419,961;	6,589,548;
6,613,358;	y 6,699,500.			

1. Dispositivos de Liberación Controlada de Matriz

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada pueden fabricarse usando un dispositivo de liberación controlada de matriz conocido por los expertos en la materia (vease, Takada y otros, en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En una modalidad, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se formula usando un dispositivo de matriz comestible, que es hinchable en agua, comestible, o polímeros solubles, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros y derivados presentes en la naturaleza, tal como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz comestible incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosan, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma de carayá, goma de algarrobo, goma de tragacanto, carrageninas, goma Ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrofílicos, tales como pectina; fosfatidos, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol, gelatina; colágeno y celulósicos, tales como etil celulosa (EC), metiletil celulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), HPMCP, MPMCAS, acetato trimetilato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAT) y etilhidroxietil celulosa (EHEC); polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; ésteres de ácido graso de glicerol; poliacrilamida; ácido polacrílico; copolímeros de

ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxi-etil-metacrilato); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradable; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato, y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

En otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no comestible. Los ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz interna y se libera principalmente por difusión a través de la matriz inerte administrada una vez. Los materiales adecuados para usarse como un dispositivo de matriz no comestible incluido, pero no se limita a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliiisobutileno, polibutadieno, polimetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-vinilacetato, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de

polietileno de inonómero, hules de epiclorohidrona de hule de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nilón
5 plastificado, polietilengtereftlato plastificado, hule natural, hules de silicón, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicón y; polímeros hidrofílicas, tales como etil celulosa, acetato de celulosa, crospovidona y acetato polivinílico hidrolizado parcialmente entrelazado y
10 compuestos grasos tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada puede controlarse, por ejemplo, vía el tipo de polímero empleado, la viscosidad de
15 polímero, los tamaños de partículas del polímero y/o los ingredientes activos, la relación de los ingredientes activos contra el polímero y otros excipientes en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada
20 pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo compresión directa, granulación seca o húmeda seguido por compresión, granulación de fusión seguido por compresión.

64

2. Dispositivos de Liberación Contralada Osmótica

Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada se pueden fabricar usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, incluyendo un sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen por lo menos dos componentes: (a) el núcleo que contiene los ingredientes activos; y (b) una membrana semipermeable con por lo menos un puerto de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo de un ambiente acuosa para usarse de manera que ocasione la liberación del fármaco por extrusión a través de los puertos de suministro.

Además de los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza de impulsión para transportar agua del ambiente de uso en el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos de polímeros hidrofílicos que se hinchan con el agua, que también se denominan como "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyendo pero no limitado a, polímeros de vinilo hidrofílico y acrílicos, los polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol

(PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP entrelazado, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros 5 hidrofóbicos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrofílicos conteniendo bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenina, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC) y carboxietil 10 celulosa (CEC), alginato de sodio, policarboxilo, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón de sodio.

La otra clase de agentes osmóticos es osmógenos, que son capaces de inhibir agua para afectar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento 15 circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, 20 cloruro de potasio, y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido malico, ácido sebacico, 25 ácido sórbico, ácido adípico, ácido acético, ácido glutámico,

ácido p-toluensulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de los mismos.

Los agentes osmóticos de diferentes regímenes de disolución pueden emplearse para influenciar cómo los
5 ingredientes activos se suministran inicialmente de la forma de dosis. Por ejemplo, azúcares amorfos, tales como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewis, DE) se pueden usar para proveer el suministro más rápido durante el primer par de horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado y libera
10 gradual y continuamente de la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico sobre un tiempo extendido. En este caso, los ingredientes activos se liberan a dicho régimen para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

15 El núcleo puede incluir también una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como se describió en la presente para mejorar el desempeño de la forma de dosis o para promover estabilidad o proceso.

Los materiales útiles para formar la membrana
20 semipermeable incluyen varios grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliesteres y derivados de celulosa que son permeables al agua e insolubles en agua por alteración química, como entrelazamiento. Ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el revestimiento incluyen
25 acetato de celulosa plastificado, no plastificado y reforzado

(CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), carbonato etílico de CA, CAP, carbamato de metilo de CA, butirato de acetato de celulosa (CAB),
5 carbamato de etilo de CA, CAP, carbamato de metilo de CA, succinato de CA, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, carbonato de etilo de Ca, cloroacetato de CA, oxalato de etilo de CA, sulfonato demetilo de CA, sulfonato de butilo de AA, sulfonato dep-
10 tolueno de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de betaglucano, triacetato de betaglucano, acetato de dimetil acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, etilenvinil acetato hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HBC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS,
15 HPMCAT, ácido poliacrílicos y ésteres de ácidos polimetacrílicos y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosán, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, polietérsulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres
20 depolivinilo, ceras neutrales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable también puede ser membrana microporosa hidrofóbica en donde los poros se rellenan sustancialmente con un gas y no se humectan por medio acuoso pero son permeables al vapor de agua, como se
25 describe en la Patente de E.U.A. No. 5,798,119. Dicha

membrana hidrofóbica permeable al agua-vapor normalmente se compone de polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, 5 polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, estrés de polivinilo y esterres, ceras naturales y ceras sintéticas.

Los puertos de suministro en la membrana semipermeable se pueden formar después del revestimiento por 10 perforación mecánica o de láser. Los puertos de suministro también pueden formarse in situ por erosión de un tapón de material soluble en agua o por ruptura de una porción más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, los puertos de suministro se pueden formar durante el 15 proceso de revestimiento como en el caso de revestimientos de membrana simétrica del tipo descrito en las Patentes de E.U.A. Nos. 5,612,059, y 5,698,220.

La cantidad total de los ingredientes activos liberados y el régimen de liberación se pueden modular 20 sustancialmente vía el grosor y porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de suministro.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosis de liberación controlada osmótica pueden comprender 25 además excipientes convencionales adicionales como se

62

describió en la presente para promover el desempeño o proceso de la formulación.

Las formas de dosis de liberación controlada osmóticas se pueden preparar de acuerdo con metodos
5 convencionales y técnica conocidas por los expertos en la materia (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 55, 1-21; Verma y otros, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma y otros, J.
10 Controlled Release 2002, 79, 7-27).

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se formulan como forma de dosis de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que revista en núcleo que
15 comprende los ingredientes activos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Véase, Pat. U.S. No. 5,612,059 y WO 2002/17918. Las formas de dosis de liberación controlada de AMT pueden prepararse de acuerdo con los métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la
20 materia, incluyendo compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, un método de revestimiento profundo.

En cierta modalidad, las composiciones farmacéuticas provistas en la presente se formula como forma de dosis de liberación controlada de ESC, que comprende una
25 membrana osmótica que reviste un nucleo que comprende los

10

ingredientes activos, hidroxietil celulosa y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de Multipartículas

5 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente en una forma de dosis de liberación modificada pueden fabricar un dispositivo de liberación controlado de multipartículas, que comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o pellas, variando de aproximadamente 10
10 μm a alrededor de 3 mm, de aproximadamente 50 μ a alrededor de 2.5 mm, lo de aproximadamente 100 μm a 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas pueden estar hechas por los procesos conocidos por los expertos, incluyendo granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación por rolado,
15 congelación por fusión y núcleos de siembra de revestimiento por rociado. Ver, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; and Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes como se describe en la presente
20 se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar al proceso y formación de multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir el dispositivo de múltiples partículas o pueden revestirse por varios materiales de formación de partículas, tales como polímero
25 entéricos, polímeros que se hinchan con el agua y solubles en

qua. Las multipartículas además se pueden procesar como una cápsula o una tableta.

4. Suministro Dirigido

5 Las composiciones farmacéuticas provistas en la presente también se pueden formular para dirigirse a un tejido particular, receptor u otra área del cuerpo del sujeto que será tratado, incluyendo sistema de suministro basados en liposomas, liberación de eritrocitos y anticuerpos. Ejemplos
10 incluyen, pero no se limitan a, Patentes de E.U.A. Nos. 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; y 5,709,874.

15

Métodos de Uso

En una modalidad, se provee un método para tratar, prevenir o aliviar uno o mas síntomas de un trastorno o enfermedad asociado con CRTH2 y/o uno o más receptores de
20 EGD₂ administrando a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene dicha condición o enfermedad, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de amina de ácido (4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il)acético, o un hidrato o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de los mismos.

En otras modalidades, se provee un método para tratar, prevenir o disminuir uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno que responde a la modulación de CRTH2 y/o uno o más de otros receptores de PGD₂ comprendiendo administrar a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene una enfermedad o trastorno, una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más de las sales de amina o composiciones provistas en la presente.

En aún otra modalidad, se provee un método para tratar, prevenir o disminuir junto o más síntomas de una enfermedad o trastorno mediada por CRTH2 y/o uno o más receptores de PGD₂, comprendiendo administrar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene dicha condición o enfermedad, una cantidad terapéuticamente efectiva de una o más sales de amina o composiciones provistas en la presente.

En aun otra modalidad, se provee un método para tratar, prevenir o disminuir uno o más síntomas de una enfermedad relacionada con eosinófilos, comprendiendo administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de amina de ácido (4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il)acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo; o una composición farmacéutica del mismo.

En aún otra modalidad, se provee un método para tratar, prevenir o disminuir uno o más síntomas de una enfermedad relacionada con basófilos, comprendiendo 5 administrar aun sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il)acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o 10 una composición farmacéutica del mismo.

En todavía otra modalidad, se provee un método para tratar, prevenir o disminuir uno o más síntomas de una enfermedad inflamatoria, comprendiendo administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de 15 amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)benzil)pirimidin-5-il)acético, o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica del mismo.

Los trastornos y enfermedades que se pueden tratar 20 con una o más de las sales de amina provistas en la presente incluyen, pero no se limitan a, (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis tópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de 25 insectos, alergias a alimentos (incluyendo enfermedad celiaca

y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades del intestino inflamatorias, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileitis y enteritis; (3) vasculitis, y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatoria, 5 incluyendo dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria, patologías cutáneas virales incluyendo las derivadas de virus de papiloma humano, infección por VIH o ELV, patologías bacterianas, fúngicas y otras patologías cutáneas parasitarias y lupus eritematoso 10 cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, incluyendo asma alérgica, rinitis alérgica, otitis media, asma inducida por ejercicio, conjuntivitis alérgica, enfermedades de pulmón por hipersensibilidad, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunes, 15 incluyendo artritis (incluyendo reumatoide y psoriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y glomerulonefritis; (7) rechazo al injerto (incluyendo rechazo al aloinjerto y enfermedad de injerto contra huésped), v.gr., 20 rechazo al injerto de piel, rechazo al trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante de médula ósea, (8) fiebre, (9) trastornos cardiovasculares, incluyendo falla cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto al miocardio, cardiomiopatía, falla cardíaca congestiva, 25 aterosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, restenosis

estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, incluyendo daño de cerebro traumático, apoplejía, daño por perfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cérvix, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, 5 hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (v.gr., esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad de tejido conectivo y sarcoidosis, (13) condiciones genitales y reproductivas, incluyendo disfunción 10 eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, incluyendo gastritis, úlceras, náusea, pancreatitis, y vómito; (15) trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, incluyendo insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño y Síndrome de Pickwick; (17) 15 dolores, (18) trastornos renales; (19) trastorno oculares, incluyendo glaucoma; y (20) enfermedades infecciosas, incluyendo VIH.

En ciertas modalidades, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de asma, rinitis alérgica, rinitis 20 perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad contacto, dermatitis por contacto, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias a los alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis 25 ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de

hiper IgE, lupus sistémico eritematoso, psoriasis, acné, esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto, reperfusión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, basófilos de leucemia, la urticaria crónica, basófilos por leucocitosis, psoriasis, eczema, COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis, artritis reumatoide, artropatía y osteoartritis.

En ciertas modalidades, la enfermedad es asma, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o conjuntivitis alérgica.

En ciertas modalidades, el síndrome de Churg-Strauss o sinusitis.

Dependiendo de la enfermedad que será tratada y la condición del sujeto, las sales o composiciones de amina provistas en la presente se pueden administrar por las rutas de administración oral, parenteral (v.gr., inyección intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (v.gr., transdérmica o local) y se pueden formular, solos o juntos, en unidad de dosis adecuada con vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos apropiados para cada ruta de administración. También se provee la administración de las sales de amina provistas en

17

la presente en una formulación de depósito, en la cual el ingrediente activo se libera durante un tiempo previamente definido.

En el tratamiento, prevención o disminución de uno o más síntomas de asma, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sépsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo al trasplante, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer o otras condiciones, trastornos o enfermedades asociadas con la CRTH2 o uno o varios otros PGD₂ receptores, un nivel de dosis apropiada es generalmente alrededor de 0.001 a 100 mg/kg de peso corporal pacientes por día (mg/kg por día), cerca de 0.01 a unos 75 mg/kg por día, cerca de 0.1 a aproximadamente 50 mg/kg por día, cerca de 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día, que puede ser administrado en dosis de uno o múltiples. Dentro de este rango, la dosis puede ser 0.005 a 0.05, 0.05 a 0.5, o 0.5 a 5.0, 1 a 15, 1 a 20 o 1 a 50 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis es acerca de 0.001 a 100 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis es acerca de 0.01 a unos 75 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis es acerca de 0.1 a unos 50 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el nivel de dosis es acerca de 0.5 a aproximadamente 25 mg/kg por día. En ciertas modalidades, el

nivel de dosis es aproximadamente de 1 a aproximadamente 20 mg/kg por día.

Para la administración oral, pueden proporcionarse las composiciones farmacéuticas en forma de tabletas que
5 contienen de 1.0 a 1,000 mg del ingrediente activo, especialmente alrededor de 1, 5, alrededor de 10, alrededor de 15, alrededor de 20, alrededor de 25, alrededor de 50, alrededor de 75, alrededor de 100, alrededor de 150, alrededor de 200, alrededor de 250, alrededor de 300,
10 alrededor de 400, alrededor de 500, alrededor de 600, alrededor de 750, alrededor de 800, alrededor de 900 y alrededor de 1.000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratarse. Las composiciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4
15 veces por día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces por día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específica y frecuencia de dosis para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una variedad de
20 factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción del compuesto, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, régimen de excreción, combinación de fármaco, severidad de condición particular y
25 terapia a la que se somete el huésped.

También se provee un método para modular CRTH2 y/o uno o más receptores de Pgd, comprendiendo poner en contacto los receptores con una o más sales de amina o composiciones provistas en la presente. En una modalidad, los receptores se
5 expresan por una célula.

Las sales de amina provistas en la presente también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el en el tratamiento, la prevención o la mejoría de uno o más síntomas de las enfermedades o condiciones para que
10 las sales de Amina en este contrato son útiles, incluyendo asma, rinitis alérgica, eccema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, trasplante rechazo, enfermedad intestinal
15 inflamatoria, cáncer y esas patologías señaladas anteriormente.

Pueden administrar esos otros agentes, o drogas, por una ruta y en una cantidad utilizada comunmente, simultáneamente o en forma secuencial con una sal de amina en
20 la presente. Cuando una sal de amina en la presente se utiliza al mismo tiempo con uno o más de otros fármacos, en la presente se puede utilizar una composición de productos farmacéutica que contienen otros fármacos de la sal de amina, pero no es necesaria. En consecuencia, las composiciones
25 farmacéuticas en la presente incluyen aquellos que también

contienen uno u otros ingredientes activos o agentes terapéuticos, además de una sal de amina provistos en la presente.

La relación en peso de la sal de amina provista en la presente al segundo ingrediente activo puede variar, y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, una dosis efectiva de cada uno será usada. Por lo tanto, por ejemplo, cuando en la presente se provee una sal de amina se combina con NSAID, la relación en peso de la sal de amina para NSAID puede variar de aproximadamente 1,000:1 a alrededor de 1:10,000, o de aproximadamente 200:1 a alrededor de 1:200. Las combinaciones de una sal de amina provista en la presente y otros ingredientes activos generalmente también estara dentro del rango mencionado, pero en cada caso, se puede usar una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

EJEMPLOS

Las sales de amina del ácido de la Fórmula I en los siguientes ejemplos se caracteriza con espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR), difracción de polvo de rayos X (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), termogravimetría (TGA), y microscopia electrónica de barrido (SEM).

Los espectros de ^1H NMR se registraron a 300 MHz en un Bruker Instruments NMR a menos que se establezca de otra manera. Las constantes de acoplamiento (J) son en Hertz (Hz) y los picos se listan en relacion con TMS (δ 0.00 ppm).

5 Los datos de difracción de polvo de rayos X se registraron con difractometro de polvo de rayos X Rigaku MiniFlex (Rigaku Americas, The Woodlands, TX). La radiación fue CuK α (40 kV, 40 mA). Los datos se recuperaron a temperatura ambiente de 3 a 45 grados dos theta a 0.02 grados
10 por paso 0.6 seg por paso. Las muestras se prepararon en contenedores de especimenes de vidrio como una capa delgada de material en polvo sin solvente.

La calorimetria de barrido diferencial se llevó a cabo usan Mettler 850, TA 2920. Las muestras se colocaron en
15 charolas de aluminio selladas para análisis con una charola de aluminio vacia como la referencia. Un régimen de calentamiento para 10°C/min se empleo sobre una escala de temperatura de 30°C a 280°C.

El análisis termogravimetrico también se llevó a
20 cabo en Mettler 850, TA 2920. Las muestras se colocaron en una charola demuestra de cerámica o de aluminio. Un régimen de calentamiento de 20°C/min se empleo sobre una escala de temperatura de 20°C a 600°C.

El tamaño de partícula promedio de las sales de amina solidas se determinó usando microscopia electrónica de barrida.

5

Ejemplo 1

Selección de Base para Sal de Acido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil) pirimidin-5-il}acético

El ácido libre de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético se tamizó con veintidós bases farmacéuticamente aceptables y los resultados se resumen en la Tabla 1, junto con sus solubilidad acuosa. Entre las bases tamizadas, etilendiamina, piperacina, benzatina y colina cada uno produjeron sólidos cristalinos para las formulaciones farmacéuticas y uso como se describió en la presente.

15

Ejemplo 2

Preparación de Sal de Etilendiamina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil) pirimidin-5-il}acético

20

Una mezcla de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético (25.2 mg, 0.05 mmoles) y etilendiamina (1.68 mg, 0.03 mmoles) etanol (1.1 ml) se calentó a temperatura de reflujo para obtener una solución transparente. La solución transparente

25

se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con 0.5 ml de EtOH/Heptano 81:1, v/v) y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar cristales similares
5 aplacas (20.1 mg) (Figura 5:

La estequiometría de la sal de etanolamina se determinó usando ^1H NMR (Figura 1). La sal de etilendiamina del ácido de la Fórmula I contiene aproximadamente dos equivalentes molares del ácido y un equivalente molar de
10 etilendiamina. Para dos equivalentes molares de etanol, es de aproximadamente un equivalente molar de etanol en la sal cristalina. La sal de etilendiamina cristalina contiene de aproximadamente 4% de etanol. El patrón de fracción en polvo de rayos X de la sal de etilendiamina se ilustra en la Figura
15 2, teniendo un pico de difracción de XRP característico expresado en dos theta a 5.9° . Se confirma que la sal de etilendiamina es material cristalino.

El termograma calorimétrico de barrido diferencial de la sal de etilendiamina se ilustra en la Figura 3. La sal
20 de etilendiamina exhibe endotermias con una temperatura pico de 123.1°C y una temperatura de inicio de 114.1°C y una temperatura épico de 216.0°C y una temperatura de inicio de 212.1°C .

84

TABLA 1. TAMIZADO DE BASE

	Base	Resultados	Solubilidad acuosa a 25 °C (mg/mL)
5	Etilenediamina	Sólido cristalino	5.8
	Piperazina	Sólido cristalino	5.4
	Benzatina	Sólido cristalino	0.08
	Colina	Sólido cristalino	24.0
	Hidróxido de sodio	Solubilidad pobre	
	Hidróxido de potasio	Solubilidad pobre	
10	Hidróxido de calcio	Solubilidad pobre	
	Dietanolamina	Soluble	
	Etanolamina	Soluble	
	N-Metil-D-glucamina	Sal cristalina pobre	
	1-(2-Hidroxietil)-pirrolidina	Soluble	
15	L-Lisina	Se formó muy poca sal cristalina	
	L-Arginina	Solubilidad pobre	
	Amoniaco	Se formó muy poca sal cristalina	
	Deanol	Se formó muy poca sal cristalina	
	Dietilamina	Sal cristalina pobre	
20	2-(Dietilamino)-etanol	Se formó muy poca sal cristalina	
	Pirrol	Se formó Sal cristalina muy pobre	
	Hidróxido de magnesio	Se formó muy poca sal cristalina	
	4-(2-hidroxietil)morfolina	Sal cristalina pobre	
	Trietanolamina	Se formó muy poca sal cristalina	
25	Trometamina	Sal cristalina pobre	

El termograma de análisis termogravimétrico se muestra en la Figura 4. La sal de etilendiamina muestra pérdida de peso ligero a 75°C y 3.951% de pérdida de peso entre 125°C a 150°C, que consiste de la observación de
5 caracterización de ¹H NMR (Figura 1) que contiene la sal de etilendiamina cristalina de aproximadamente 4% de etanol.

Otros sistemas de solventes se evaluaron para producir una sal de etilendiamina cristalina del ácido de la Formula I. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

10

TABAL 2. TAMIZADO DE SOLVENTE PARA LA SAL DE ETILENDIAMINA

20

Sistema de Solventes	Resultados
Metil etil cetona (MEK)	Sólido soluble
MeOH	Sólido soluble
EtOH	Sólido cristalino
Acetona	Sólido insoluble
Metil isobutil cetona (MIBK)	Sólido soluble

30

86

Ejemplo 3Preparación de Sal de Piperazina de Acido {4,6-Bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}Acético

- 5 Una mezcla de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético (25.0 mg, 0.05 mmoles) y piperazina (2.38 mg, 0.03 mmoles) en etanol (1.1 ml) se calentó a la temperatura de reflujo para obtener una solución transparente. La solución transparente
- 10 se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con 0.5 ml de éter metílico de terbutílico (TBME) y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar cristales similares a agujas (21.7 mg) (Figura 10).
- 15 La estequiometría de la sal de piperazina se determinó usando ^1H NMR (Figura 6). La sal de piperazina del ácido de la Fórmula I contiene aproximadamente dos equivalentes molares del ácido y un equivalente molar de piperazina.
- 20 El patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de piperazina se ilustra en la Figura 7, teniendo picos de difracción de XRP característicos expresados en dos theta α : 10.7, 15.9, 22.3 y 24.0°. Esto confirma que la sal de piperazina es material cristalino.

El termograma de DSC de la sal de piperazina se ilustra en la Figura 8. La sal de piperazina exhibe una endotermia fuerte con una temperatura pico de 223.2°C y una temperatura de inicio de 219.3°C y una endotermia débil con una temperatura pico de 202.6°C y una temperatura de inicio de 198.4°C.

Otros sistemas de solventes se evaluaron también para producir una sal de piperazina cristalina del ácido de la Fórmula I. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

TABLA 3. TAMIZADO DE SOLVENTE PARA LA SAL DE PIPERAZINA

Sistema de Solventes	Resultados
EtOH	Sólido cristalino
Acetona	Insoluble
THF	Sólido cristalino
EtOH/H ₂ O	Sólido cristalino
Metil Etil Cetona (MEK)	Insoluble
Isopropanol (IPA)	Insoluble
Acetonitrilo	Insoluble

88

Ejemplo 4Preparación de una Sal de Benzatina de Ácido {4,6-Bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}Acético

5 Una mezcla de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético (250.0 mg, 0.5 mmoles) y benzatina (1.34 mg, 0.56 mmoles) en etanol (3.0 ml) se calentó a la temperatura de reflujo para obtener una solución transparente. La solución transparente
10 se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con 2 ml de IPA/Heptano (1:1, v/v) y se secó bajo vacío para dar cristales similares a barras (256.8 mg) (Figura 14).

15 La estequiometría de la sal de benzatina se determinó usando ^1H NMR (Figura 11). La sal de benzatina del ácido de la Fórmula I contiene aproximadamente dos equivalentes molares del ácido y un equivalente molar de benzatina.

20 El patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de benzatina se ilustra en la Figura 12, teniendo picos de difracción de XRP característicos expresados en dos theta a: 8.0, 11.5 16.0, 17.5 y 23.4°. Esto confirma que la sal de benzatina es material cristalino.

29

El termograma de DSC de la sal de benztina se ilustra en la Figura 13. La sal de benztina exhibe una endotermia fuerte con una temperatura pico de 155.8°C y una temperatura de inicio de 154.2°C.

5

Ejemplo 5

Preparación de una Sal de Colina de Acido {4,6-

Bis(dimetilamino)-2-(4-(4-

(trifluorometil)benzamido)encil)pirimidin-5-il}Acético

10 Una mezcla de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)encil)pirimidin-5-il}acético (249.5 mg, 0.5 nmoles) y colina (69.4 mg, 0.58 nmoles) en IPA (3.5 ml) se calentó a la temperatura de reflujo para obtener una solución transparente. La solución transparente
15 resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con 2 ml de IPA/Heptano (1:1, v/v) y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar un sólido cristalino similar a barras y similar a rombos (232 mg)
20 (Figura 19).

La estequiometria de la sal de colina se determinó usando ¹H NMR (Figura 15). La sal de colina del ácido de la Fórmula I contiene aproximadamente dos equivalentes molares del ácido y un equivalente molar de colina.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la sal de colina se ilustra en la Figura 16, teniendo picos de difracción de XRP característicos expresados en dos theta a: 6.5, 19.6, 20.0, 21.9 y 26.4°. Esto confirma que la sal de colina es material cristalino.

El termograma de DSC de la sal de colina se ilustra en la Figura 17. La sal de colina exhibe una endotermia fuerte con una temperatura pico de 194.8°C y una temperatura de inicio de 192.6°C.

El análisis de termograma termogravimétrico de la sal de colina se muestra en la Figura 18. La sal de colina muestra que ha 200°C casi no hay pérdida de peso.

También se evaluaron otros sistemas de solventes para producir una sal de colina cristalina del ácido de la Fórmula I. Los resultados se resumen en la Tabla 4.

TABLA 4. TAMIZADO DE SOLVENTES PARA LA SAL DE COLINA

Sistema de solventes	Resultados
IPNH ₂ O	Sólido soluble
IPA	Sólido cristalino
EtOH	Sólido soluble
EtOH/H ₂ O	Sólido soluble

97

Ejemplo 6Análisis de Unión de Radioligando Competitivo

La afinidad y selectividad de unión de las sales de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético provista en la presente se evalúa usando un análisis de unión de radioligando competitivo con líneas celulares transfectadas establemente expresando CRTH2 o DP1.

Se obtuvieron prostaglandina D₂ y 13,14-dihidro-15-ceto PGD₂ de Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). Radiolabeled PGD₂ (5,6,8,9,12,14,15-³H(N)) con una actividad específica de 160 Ci/mmol se obtuvo de PerkinElmer (Boston, MA). Se obtuvieron medio de Cultivo Celular RPMI 1640, solución reguladora HEPES, solución salina regulada con fosfato (PBS), L-glutamina, y solución de penicilina-estreptomicina de Mediatech Inc. (Herndon, VA). Se obtuvo suero de becerro fetal (FCS) de Cambiez (Walkersville, MD). Se obtuvo Puromycin de Invitrogen (San Diego, CA). Se obtuvo Poli(etilenoimina) (PEI) de Acros Organics (Morris Plains, NJ). Se obtuvieron anticuerpo de rata anti-humano monoclonal purificado CRTH2 (BM16), IgG2a, K de Rata, (clon R35-95), y Ig-FITC anti-rata de cabra de Becton Dickinson Biosciences (San Diego, CA). Se obtuvieron BSA (Fraction V) y azida de sodio de Sigma Chemical Company (St. Louis).

Las líneas de células estables de CRTH3 y DP1 se generaron de acuerdo con el procedimiento descrito por Sugimoto et al. (J. Pharm. Exp. Therap. 2003, 305, 347-352). Estas líneas celulares se mantuvieron en medio de cultivo
5 RPMI 1640 conteniendo solución reguladora de HEPES (25 mM), FCS (10%), L-glutamina (2 mM), penicilina (10 IU/mL), estreptomicina (100 µg/mL), y puromicina (1 µg/mL).

La expresión superficial de CRTH2 en las líneas de células transfectadas se monitorearon periódicamente durante
10 el cultivo y antes de cada análisis de unión de radioligandos competitivo. Las células que expresan CRTH2 y las células no transfectadas se incubaron en hielo con anticuerpo anti-CRTH2 purificada (clon BM16) ó un anticuerpo de control de isotipos (IgG2a, κ de ratas) durante 15 minutos. Las células se
15 lavaron luego en 2 ml de solución reguladora de FACS (PBS conteniendo 1% BSA (Fracción V) y azida de sodio al 0.1%. Las célula se incubaron subsiguientemente en hielo con un anticuerpo anti-ratas conjugado con FITC (Ig-FITC anti-rata de cabra). Después de lavarse con solución reguladora de pH
20 de FACS fría, las células se analizaron usando un analizador FACScan II y software CellQuest, ambos de Becton Dickinson (Mountain View, CA).

La funcionalidad de los transfectantes del receptor se evaluaron también por medición directa de movilización de
25 calcio en respuesta a PGD₂ como se describió (Sugimoto ey

93

otros, J. Pharm. Exp. Therap. 2003, 305, 347-352; Sugimoto y otros, Eur. J. Pharmacol. 2005, 524, 30- 37).

Los análisis de unión de radioligandos se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos de Sugimoto y otros. (J. Pharm. Exp. Therap. 2003, 305, 347-352; Eur. J. Pharmacol. 2005, 524, 30-37). Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración de 100 mM como soluciones madre. Las diluciones en serie de 10 μ M se llevaron a cabo en solución reguladora de unión antes del análisis. Las células transfectadas se resuspendieron en solución reguladora de unión (50 mM Tris-HCl, 40 mM MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero de bovinos, a pH 7.4) a una concentración de 4×10^6 /ml a temperatura ambiente. Las células transfectadas se sembraron en placas de 96 pozos de polipropileno con fondo en forma de U (Fisher) por adición de 50 μ l de la suspensión celular, seguido por la adición de 10 μ l de ³H-PGD₂, 10 μ l de las soluciones del compuesto de prueba a una serie de concentraciones o controles 30 μ l de solución reguladora de unión para llevar el volumen final a 100 μ l. La concentración final de ³H-PGD₂ en cada pozo fue de 1 nM. Después de incubar durante 1 hora a temperatura ambiente con agitación suave, la suspensión celular se transfirió a placas de filtración (Millipore, MA), que se humedecieron previamente con solución reguladores de pH de 0.5% PEI. Las pellas celulares se lavaron tres veces con la solución reguladora de unión y las

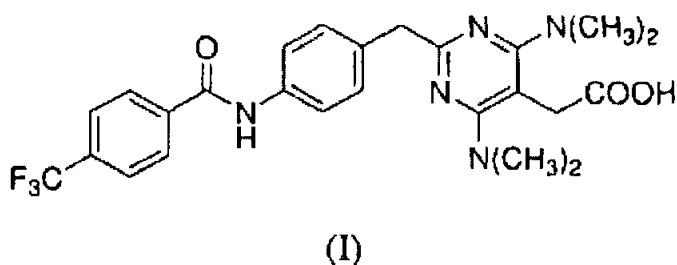
94

placas se dejaron secar al aire. Centelleo (50 µL; Microscint™ 20, Perkin Elmer, Boston, MA) se agregó a cada pozo y la radioactividad se contó en un (Packard Bioscience, Meriden, CT). Los análisis de datos se llevaron a cabo usando el programa de graficos de Prism™ GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Como se muestra en las Figuras 20 y 21, el ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido) bencil)pirimidin-5-il}acético de la Formula I y sales farmacéuticamente aceptables del mismo tienen una alta afinidad para y se unen selectivamente a CRTH2.

Los ejemplos exhibidos antes se proveen para dar a los expertos en la materia una muestra y descripción completa de la forma de crear y usar las modalidades y no se pretende que limiten el alcance de la descripción. Las modificaciones de los modos descritos antes para llevar a cabo la descripción que son obvias para personas expertas en la materia se pretende que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en esta especificación se incorporan aquí por referencia como si cada uno de la publicación, patente o solicitud de patente se indican específica e individualmente para incorporarse aquí por referencia.

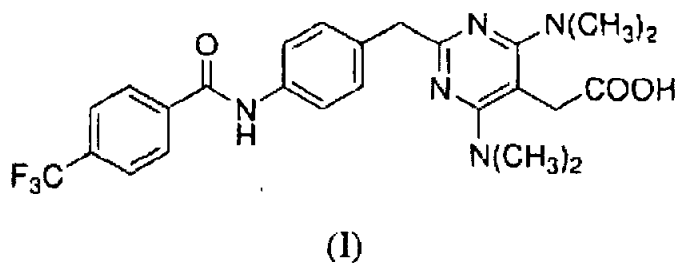
REIVINDICACIONES

1.- Una sal de forma cristalina, que comprende una amina farmacéuticamente aceptable y ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético de la Fórmula I:



o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2.- Una sal que comprende una amina farmacéuticamente aceptable y ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético de la Fórmula I:



o un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde la amina farmacéuticamente aceptable no es etanolamina, trietilamina, o tris(hidroximetil)aminometano.

3.- La sal de la reivindicación 1 o 2, en donde la
5 amina farmacéuticamente aceptable es una diamina que tiene primero y segundo grupos amino.

4.- La sal de la reivindicación 1 o 2, en donde la amina farmacéuticamente aceptable es una monoamina.

5.- La sal de la reivindicación 3, en donde el
10 primer grupo amino de la diamina es un grupo amino primario, y el segundo grupo amino es un grupo amino primario, secundario, o terciario, o un grupo de amonio cuaternario.

6.- La sal de la reivindicación 3, en donde en
donde el primer grupo amino de la diamina es un grupo amino
15 secundario, y el segundo grupo amino es un grupo amino primario, secundario, o terciario, o un grupo de amonio cuaternario.

7.- La sal de la reivindicación 3, en donde en
donde el primer grupo amino de la diamina es un grupo amino
20 terciario, y el segundo grupo amino es un grupo amino primario, secundario, o terciario, o un grupo de amonio cuaternario.

8.- La sal de la reivindicación 3, en donde en
donde el primer grupo amino de la diamina es un grupo amino
25 cuaternario, y el segundo grupo amonio es un grupo amino

primario, secundario, o terciario, o un grupo de amonio cuaternario.

9.- La sal de la reivindicación 3, en donde el primero y segundo grupos amino de la diamina son grupos amino
5 primarios.

10.- La sal de la reivindicación 3, en donde el primero y segundo grupos amino de la diamina son grupos amino secundarios.

11.- La sal de la reivindicación 3, en donde el
10 primero y segundo grupos amino de la diamina son grupos amino terciarios.

12.- La sal de la reivindicación 3, en donde en donde el primero y segundo grupos amonio de la diamina son grupos amino cuaternarios.

13.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 3 y 5 a 12, que comprende de aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y aproximadamente un
15 equivalente molar de la diamina.

14.- La sal de la reivindicación 4, en donde la
20 monoamina es una amina primaria, secundaria, terciaria, o un amonio cuaternario.

15.- La sal de la reivindicación 4 ó 14, en donde de aproximadamente un equivalente molar del ácido de la Formula I y aproximadamente un equivalente molar de
25 monoamina.

018

16.- La sal de la reivindicación 3, 5, 9 ó 13, en donde en donde la diamina es etilendiamina.

17.- La sal de la reivindicación 1, en donde la amina es etilendiamina.

5 18.- La sal de la reivindicación 17, que comprende de aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y aproximadamente el equivalente molar de etilendiamina.

10 19.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que tiene que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 2.

20.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X con un pico expresado en dos theta a aproximadamente 5.9° .

15 21.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, que tiene un termograma calorimétrico de barrido sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

20 22.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 21, que tiene un termograma de DSC con una endoterminia a una temperatura pico de aproximadamente 123°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 114°C .

25 23.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, que tiene un termograma de DSC con una endoterminia a una temperatura pico de aproximadamente 216°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 212°C .

99

24.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, que tiene que tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 6 mg/ml a 25°C.

25.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 3, 6, 10 ó 13, en donde en donde la diamina es piperazina.

26.- La sal de la reivindicación 1, en donde en donde la amina es piperazina.

27.- La sal de la reivindicación 25 ó 26, que comprende de aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y aproximadamente un equivalente molar de piperazina.

28.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 7.

29.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos expresados en dos theta a aproximadamente 10.7, 15.9, 22.3 y 24.0°.

30.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con un pico expresado en dos theta a aproximadamente 10.7, 15.9, 22.3 y 24.0°.

31.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, que tiene un termograma calorimétrico de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 8.

32.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, que tiene un termograma de DSC con una endotermia a una temperatura pico de aproximadamente 203°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 198°C.

5 33.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 32, que tiene un termograma de DSC con una endotermia a una temperatura pico de aproximadamente 223°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 219°C.

10 34.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33, que tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 5 mg/ml a 25°C.

35.- La sal de la reivindicación 3, 6, 10 ó 13, en donde la diamina es benzatina.

15 36.- La sal de la reivindicaron 1, en donde la amina es benzatina.

37.- La sal de la reivindicación 35 ó 36, comprendiendo de aproximadamente dos equivalentes molares del ácido de la Fórmula I y aproximadamente un equivalente molar de benzatina.

20 38.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 12.

39.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, que tiene que tiene un patrón de difracción de polvo

de rayos X con picos expresados en dos theta a aproximadamente 8.0, 11.5, 16.0, 17.5 y 23.4°.

40.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 39, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con un pico expresado en dos theta a aproximadamente 8.0, 11.5, 16.0, 17.5 y 23.4°.

41.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 40, que tiene un termograma calorimétrico de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 13.

42.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 41, que tiene un termograma de DSC con una endotermia a una temperatura pico de aproximadamente 156°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 154°C.

43.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 35 a 42, que tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 0.08 mg/ml a 25°C.

44.- La sal de la reivindicación 14 o 15, en donde la monoamina es colina.

45.- La sal de la reivindicación 1, en donde la amina es colina.

46.- La sal de la reivindicación 44 o 45, que comprende de aproximadamente un equivalente molar del ácido de la Fórmula I y aproximadamente un equivalente molar de colina.

47.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 46, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 15.

5 48.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 47, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos expresados en dos theta a aproximadamente 6.5, 19.6, 20.0, 21.0 y 26.1°.

49.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 48, que tiene un patrón de difracción de polvo de rayos X con un pico expresado en dos theta a aproximadamente 6.5, 19.6, 20.0, 21.0 y 26.1°.

50.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 49, que tiene un termograma calorimétrico de barrido diferencial sustancialmente como se muestra en la Figura 16.

15 51.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 50, que tiene un termograma de DSC con una endoterma a una temperatura pico de aproximadamente 195°C y una temperatura de inicio de aproximadamente 193°C.

20 52.- La sal de cualquiera de las reivindicaciones 44 a 51, que tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 24 mg/ml a 25°C.

53.- Una composición farmacéutica comprendiendo la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

54.- La composición farmacéutica de la reivindicación 53, en donde la composición se formula para administración oral, nasal, bronquial o tópica.

55.- Una composición farmacéutica de la
5 reivindicación 53 o 54, en donde la composición se formula como una sola forma de dosis.

56.- Un método para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad mediada por CRTH2, comprendiendo administrar la sal de cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 52 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 53 a 55.

57.- Un método para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad relacionada con eosinófilos, comprendiendo administrar a un sujeto una
15 cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 53 a 55.

58.- Un método para tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una enfermedad relacionada
20 con basófilos, comprendiendo administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 53 a 55.

59.- Un método para tratamiento, prevención o
25 alivio de uno o más síntomas de enfermedad inflamatoria,

comprendiendo administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52 o la composición farmacéutica de las reivindicaciones 53 a 55.

5 60.- El método de cualquiera de las reivindicaciones 56 a 59, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de asma, rinitis alérgica, rinitis perenne, rinitis alérgica estacional, dermatitis atópica, hipersensibilidad contacto, dermatitis por contacto,
10 conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, bronquitis eosinofílica, alergias a los alimentos, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, mastocitosis, síndrome de hiper IgE, lupus sistémico eritematoso, psoriasis, acné,
15 esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto, reperfusión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, basófilos de leucemia, la urticaria crónica, basófilos por leucocitosis, psoriasis, eccema, COPD (trastorno pulmonar obstructiva crónica), artritis, artritis
20 reumatoide, artropatia y osteoartritis.

 61.- El método de cualquiera de las reivindicaciones 56 a 60, en donde la enfermedad es asma, asma inducida por ejercicio, rinitis alérgica, dermatitis topica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o
25 conjuntivitis alérgica.

62.- El método de cualquiera de las reivindicaciones 56 a 60, en donde la enfermedad es síndrome de Shurg-Strauss o sinusitis.

5 63.- Un proceso para la preparación de una sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, comprende hacer reaccionar ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido) bencil)pirimidin-5-il}acético con la amina en un solvente a una primera temperatura predeterminada.

10 64.- El proceso de la reivindicación 63, además comprende precipitar la sal a una segunda temperatura predeterminada.

15 65.- Un proceso para la preparación de la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, comprende los pasos de:

(a) generar la sal de amina haciendo reaccionar ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil) benzamido)bencil)pirimidin-5-il}acético con la amina en un solvente a una primera temperatura predeterminada; y

20 (b) precipitar la sal de amina a una segunda temperatura predeterminada.

66.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 65, en donde la primera temperatura es de -10 a 150°C.

106

67.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 66, en donde la primera temperatura es de 20 a 100°C.

5 68.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 67, en donde la primera temperatura es de -50 a 50°C.

69.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 68, en donde la primera temperatura es de -23 a 35°C.

10 70.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 69, en donde el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, isopropanol, propanol, tetrahidrofurano, agua y sus mezclas.

15 71.- El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 63 a 69, en donde el anti-solvente se agrega en el paso de precipitación para efectuar la precipitación.

20 72.- El proceso de la reivindicación 71, en donde el anti-solvente se selecciona del grupo que consiste de agua, alcanos, éteres, hidrocarburos aromáticos y sus mezclas.

RESUMEN

Se proveen sales de amina de ácido {4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-(4-(trifluorometil)benzamido)bencil) 5 pirimidin-5-il}acético, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno o enfermedad mediado por CRTH2.

FIG. 1

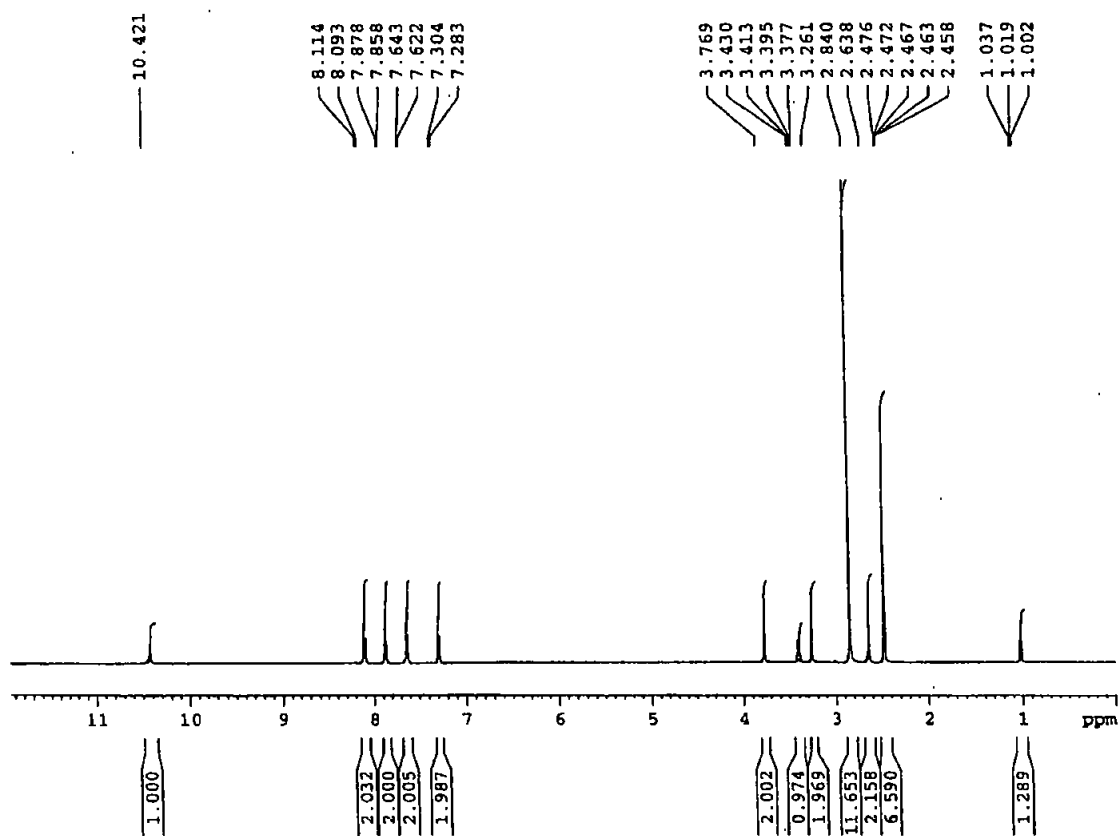


FIG. 2

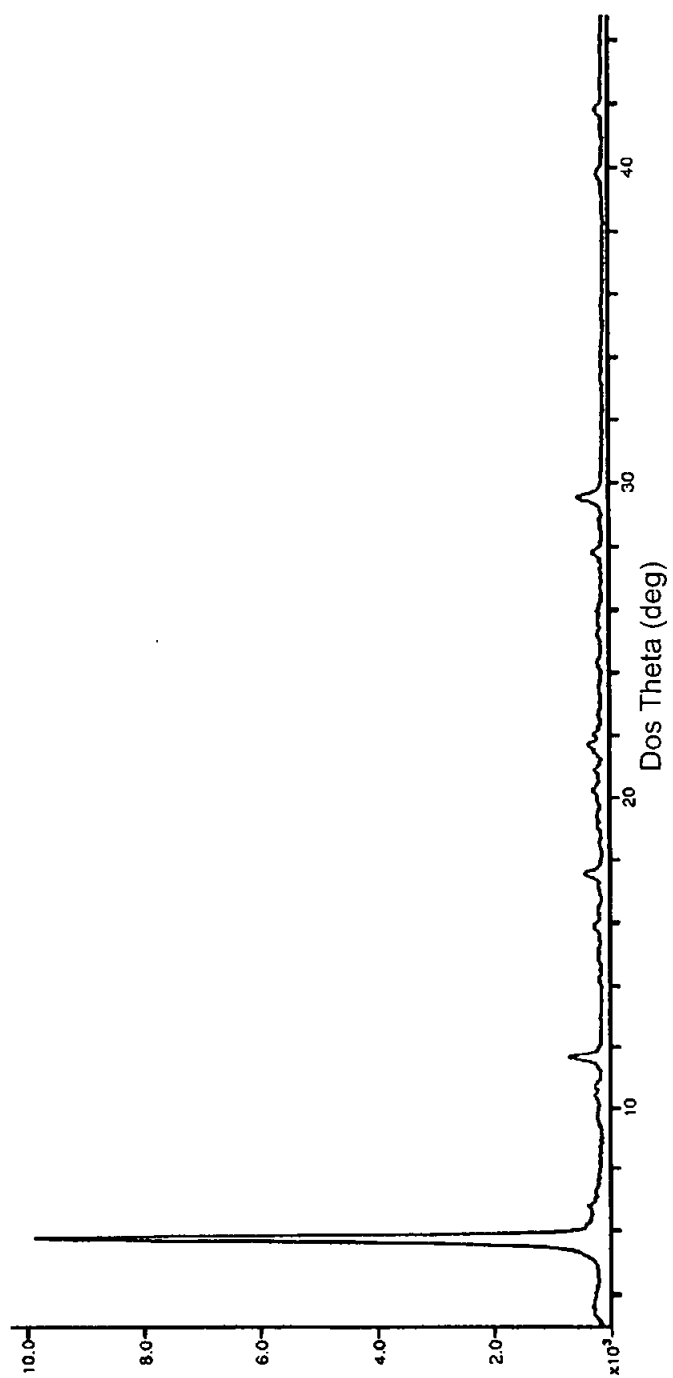


FIG. 3

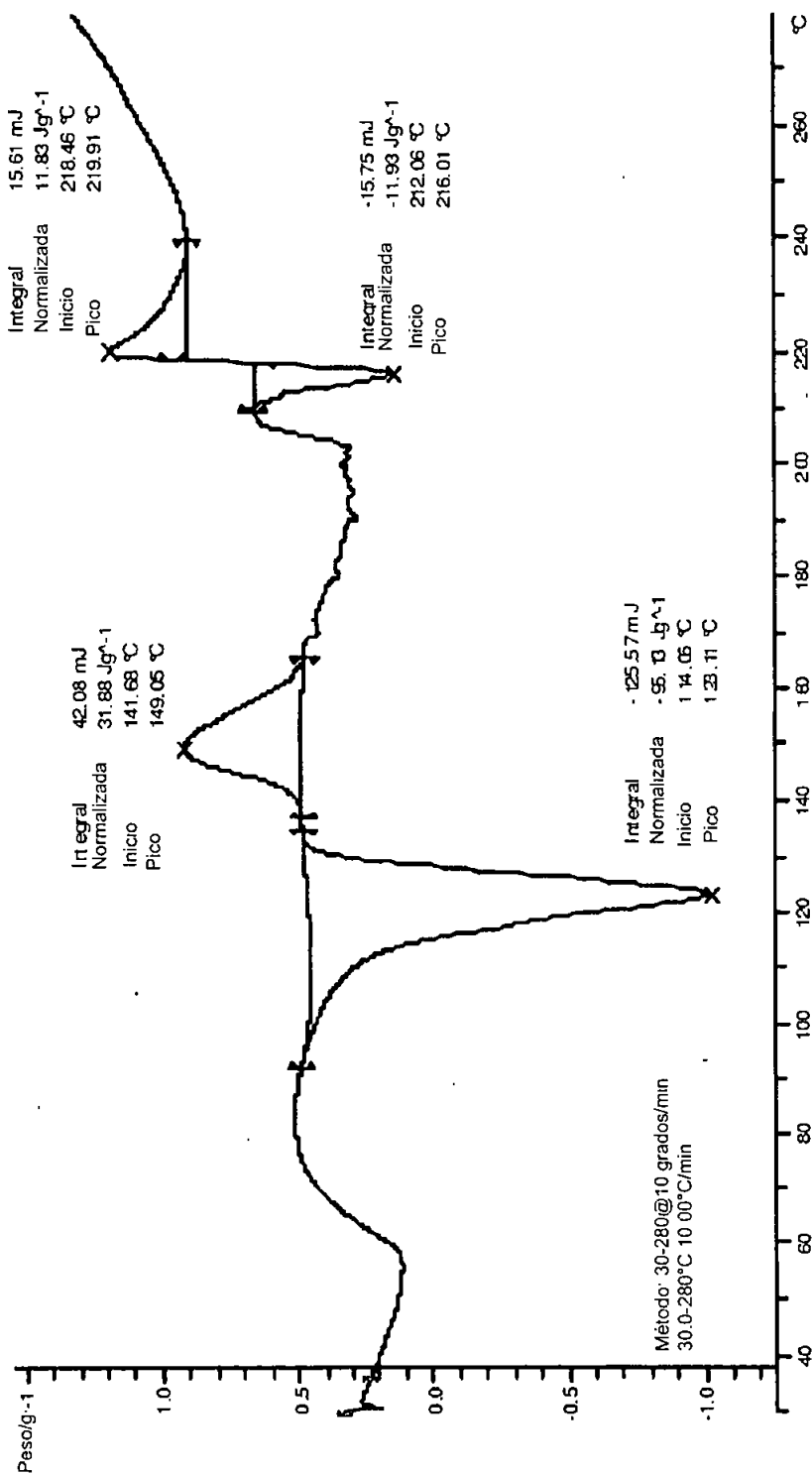


FIG. 4

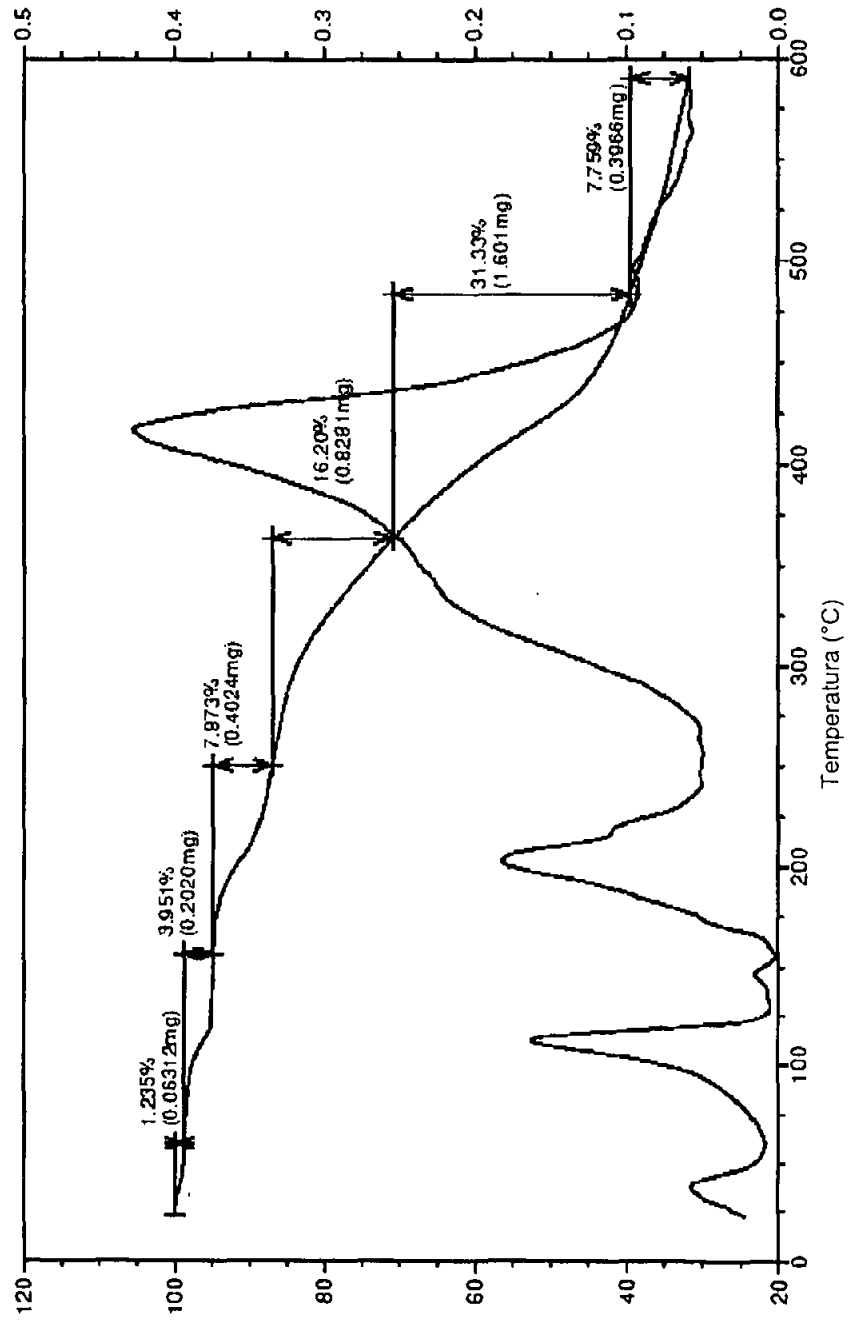


FIG. 5

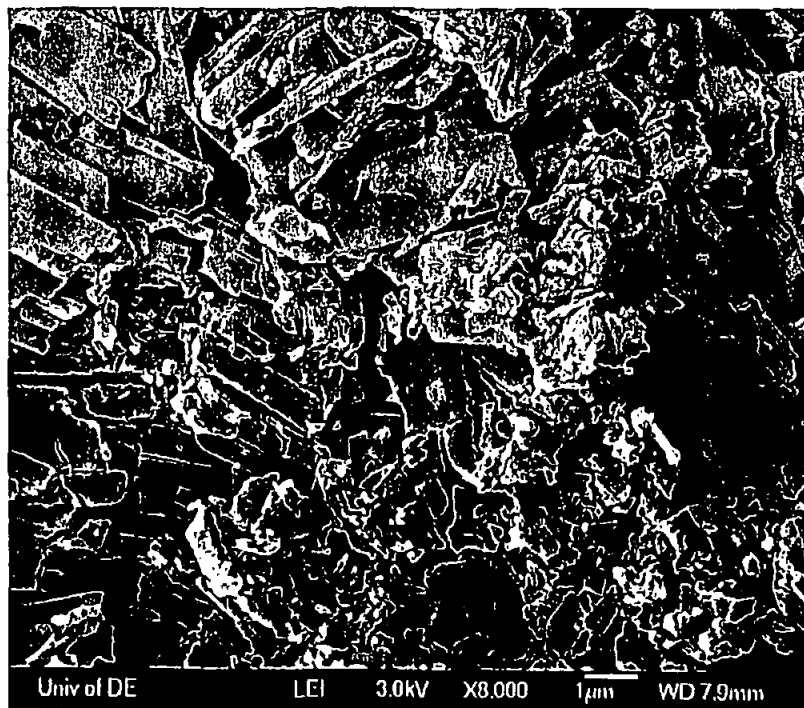
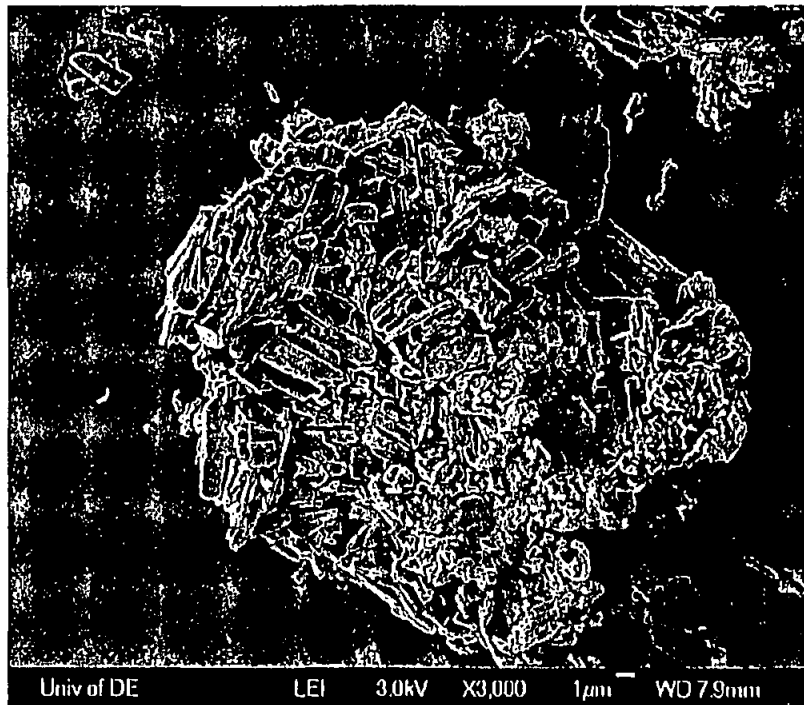
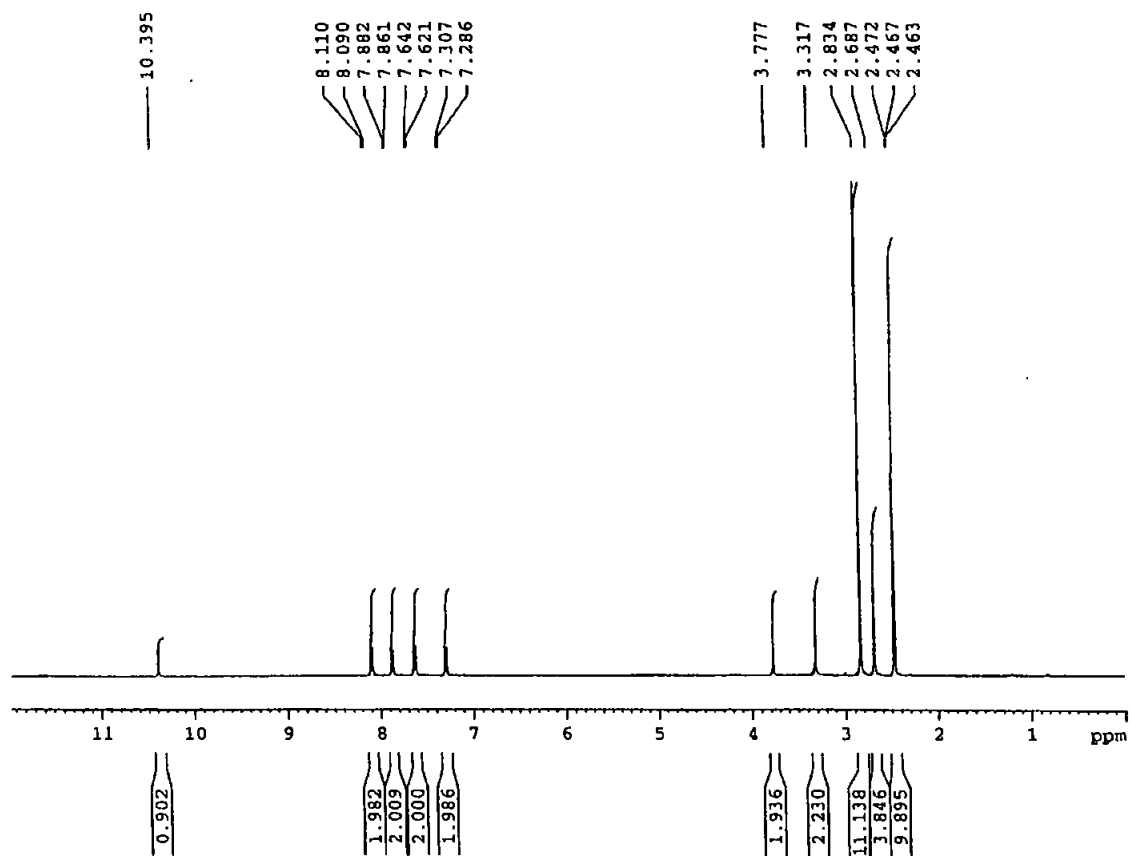


FIG. 6



114

7/20

FIG. 7

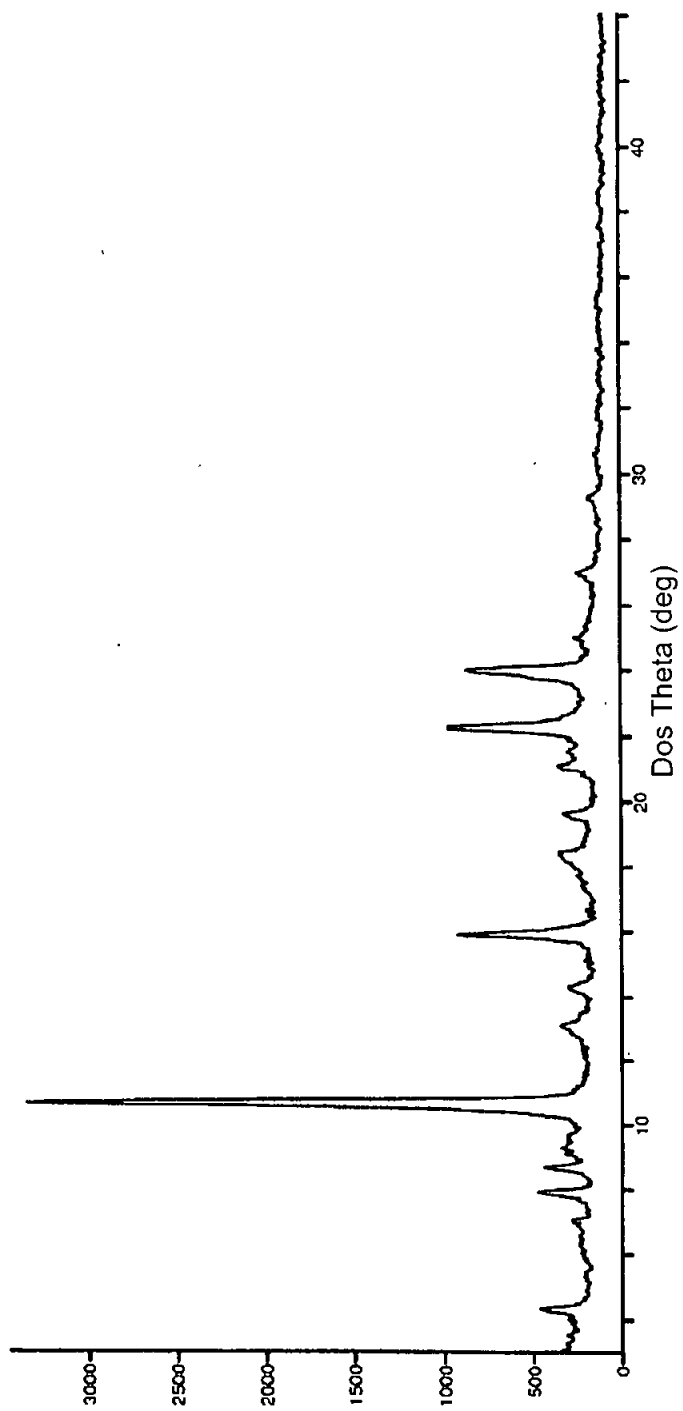


FIG. 8

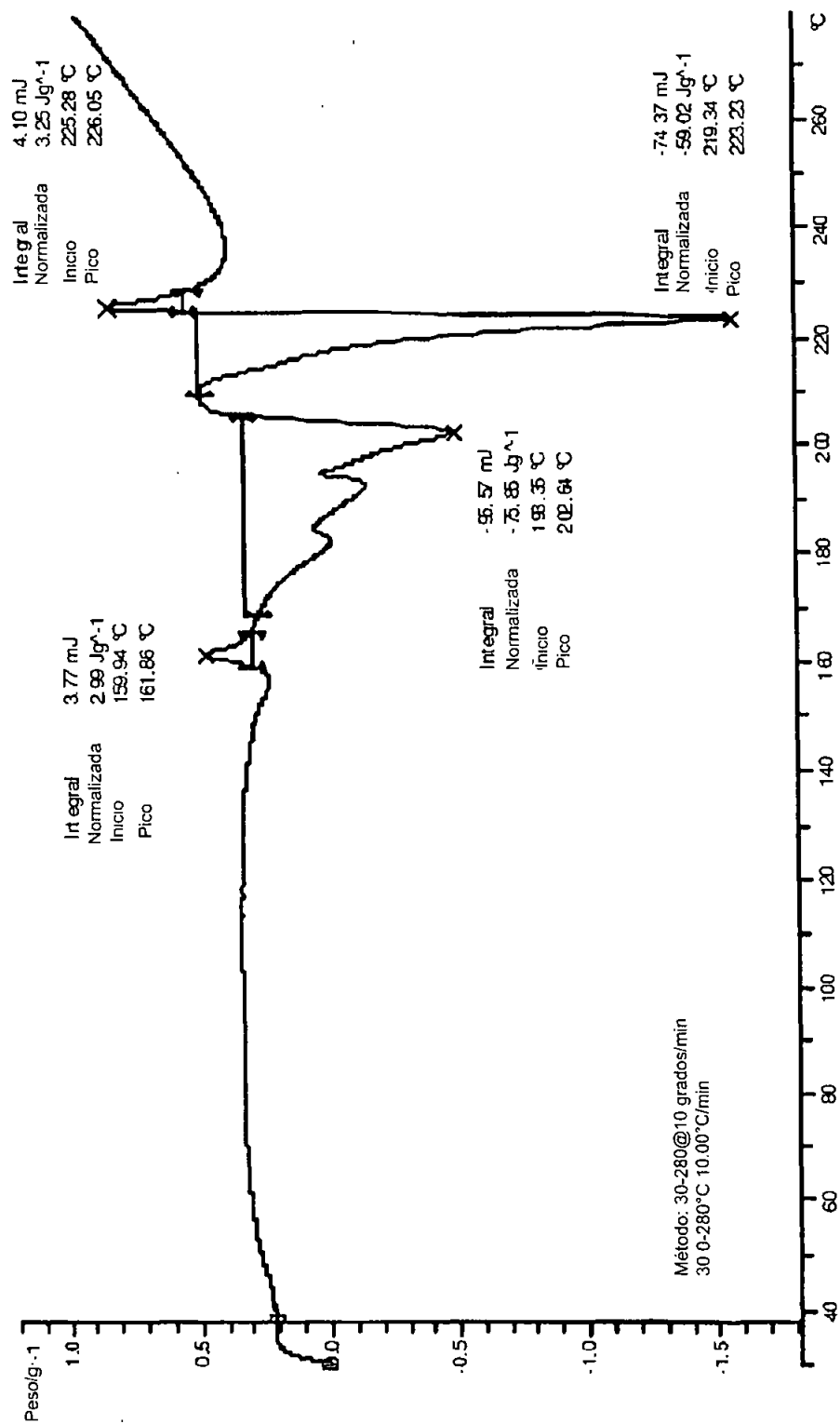


FIG. 9

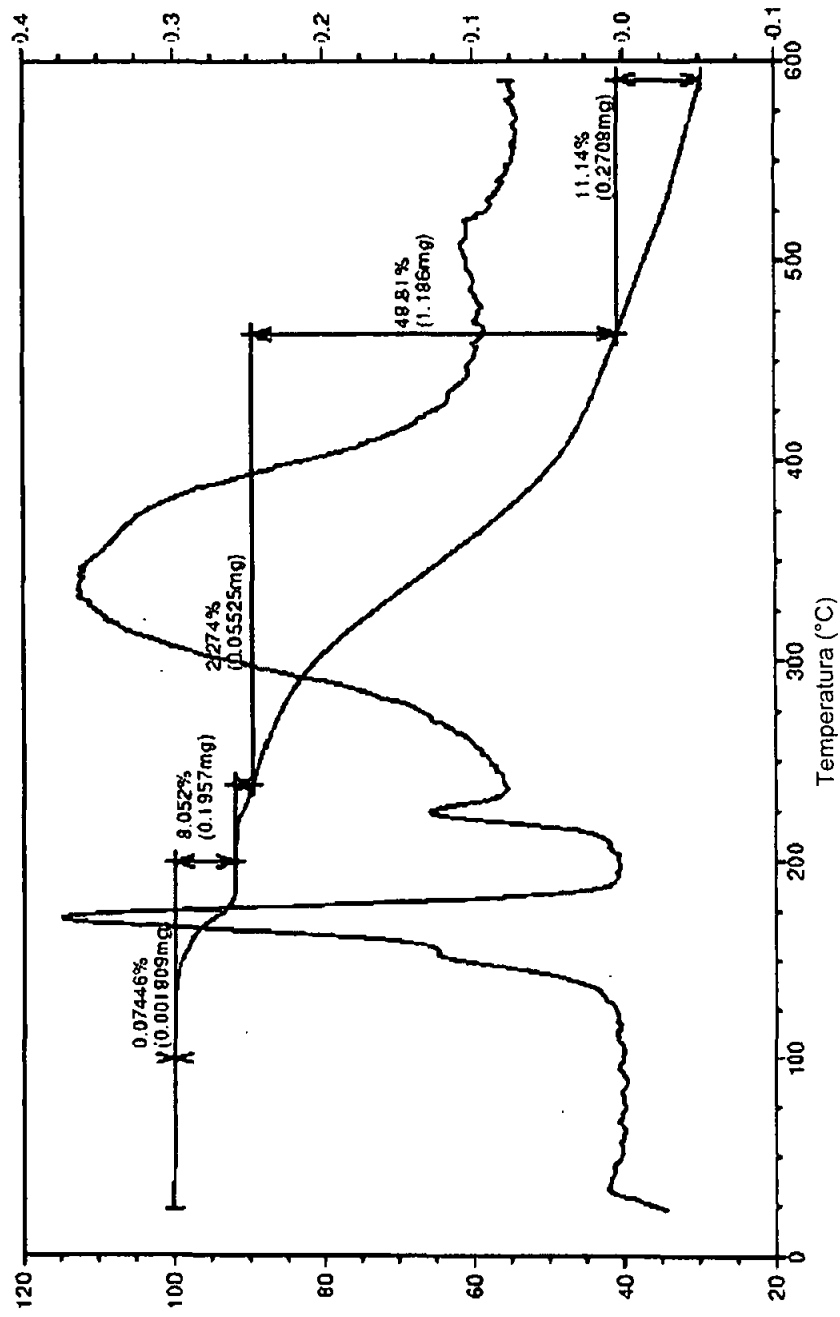
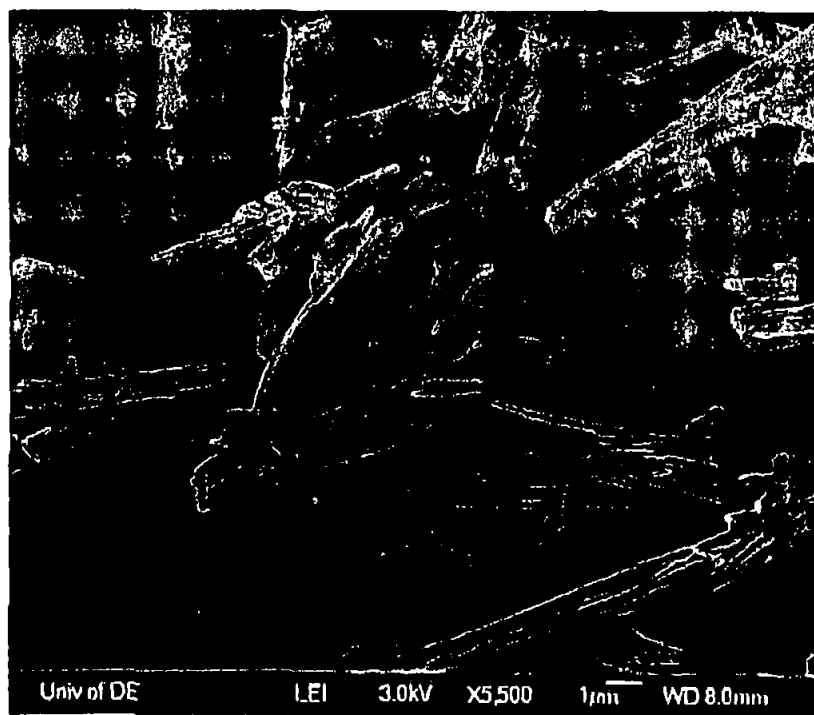
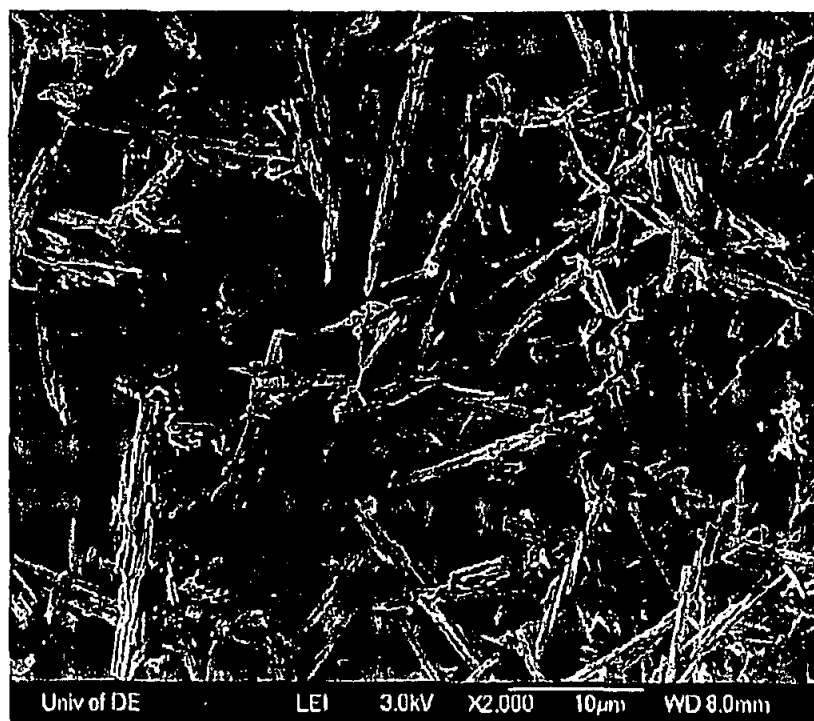


FIG. 10



118

11/20
FIG. 11

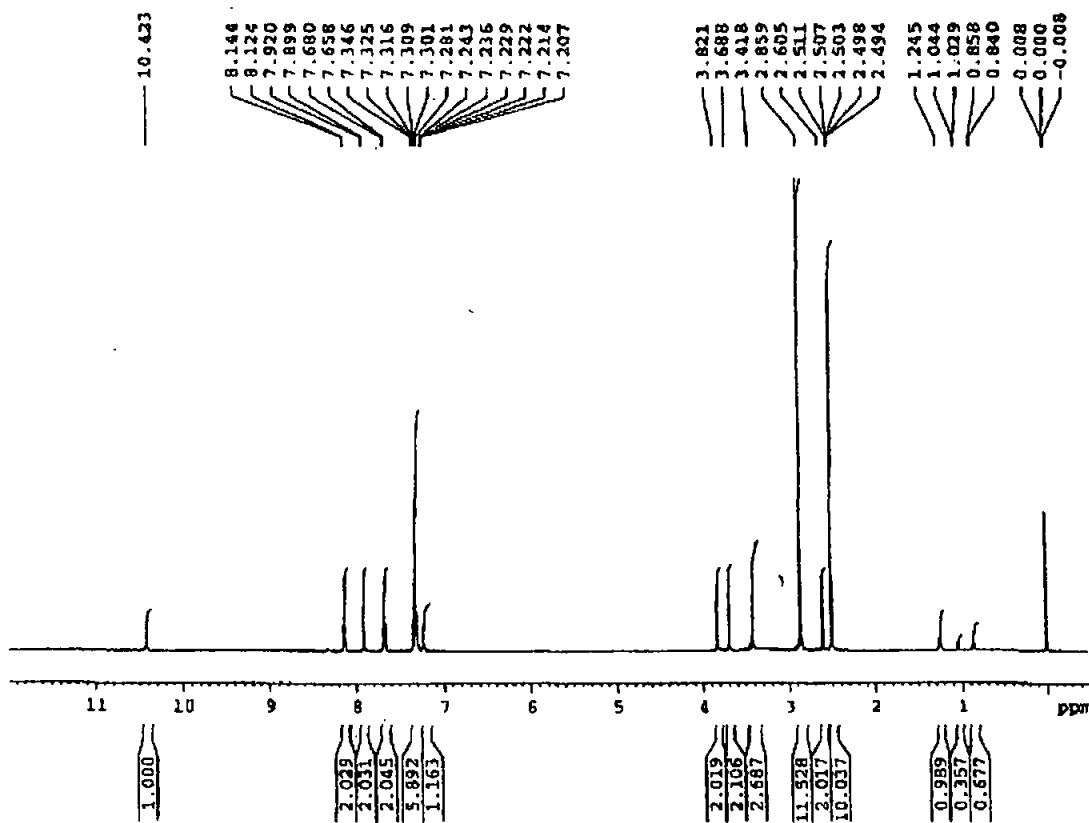


FIG. 12

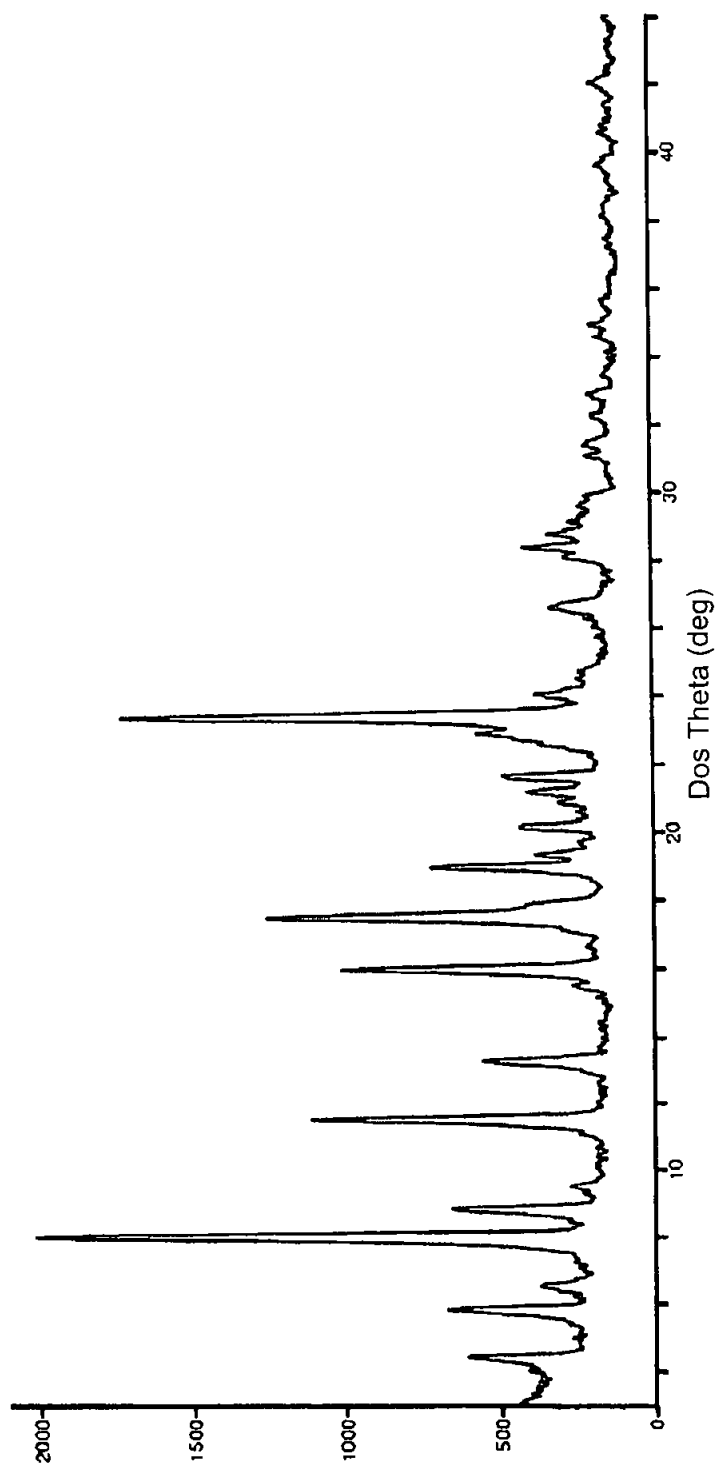


FIG. 13

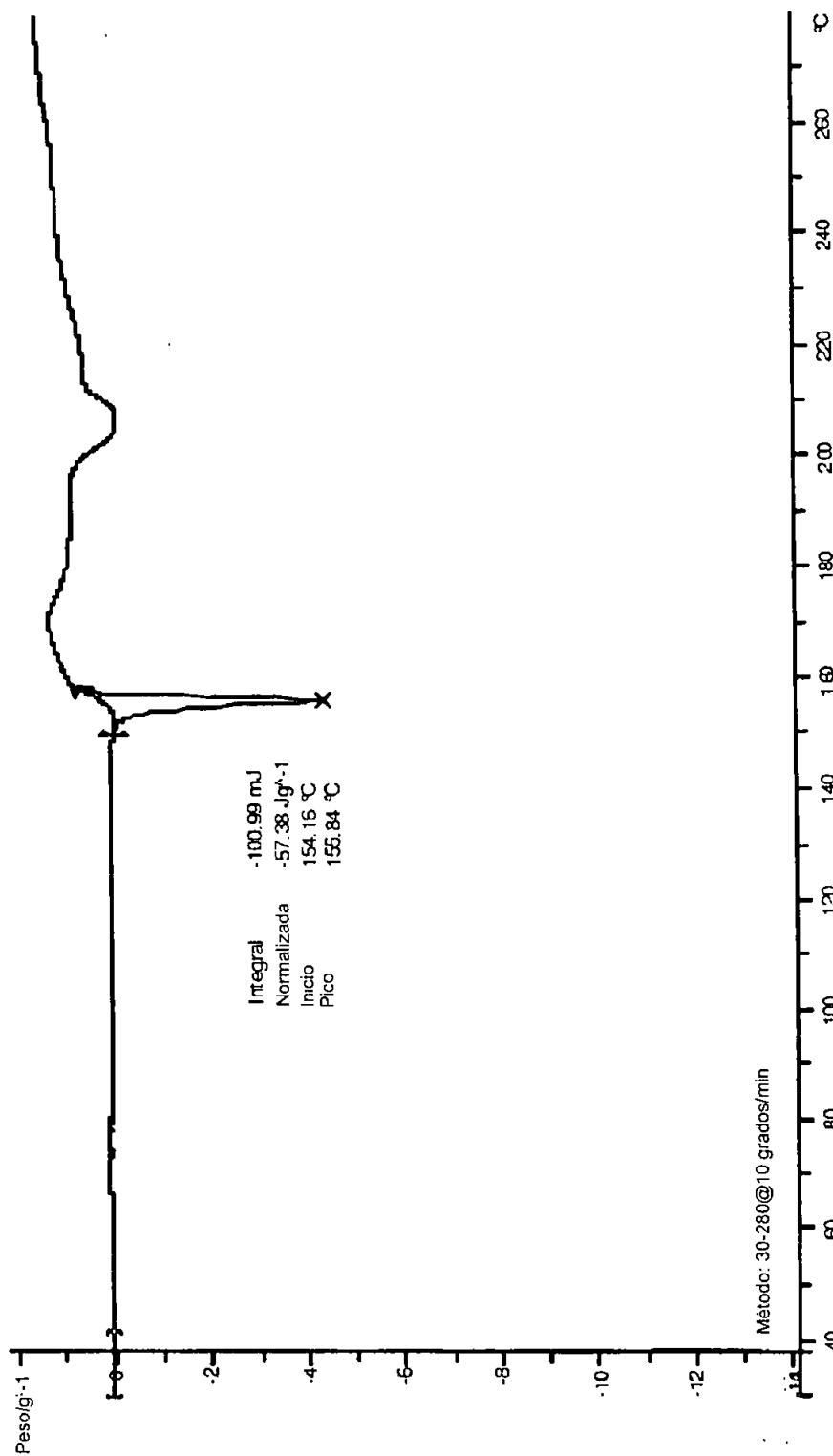


FIG. 14



FIG. 15

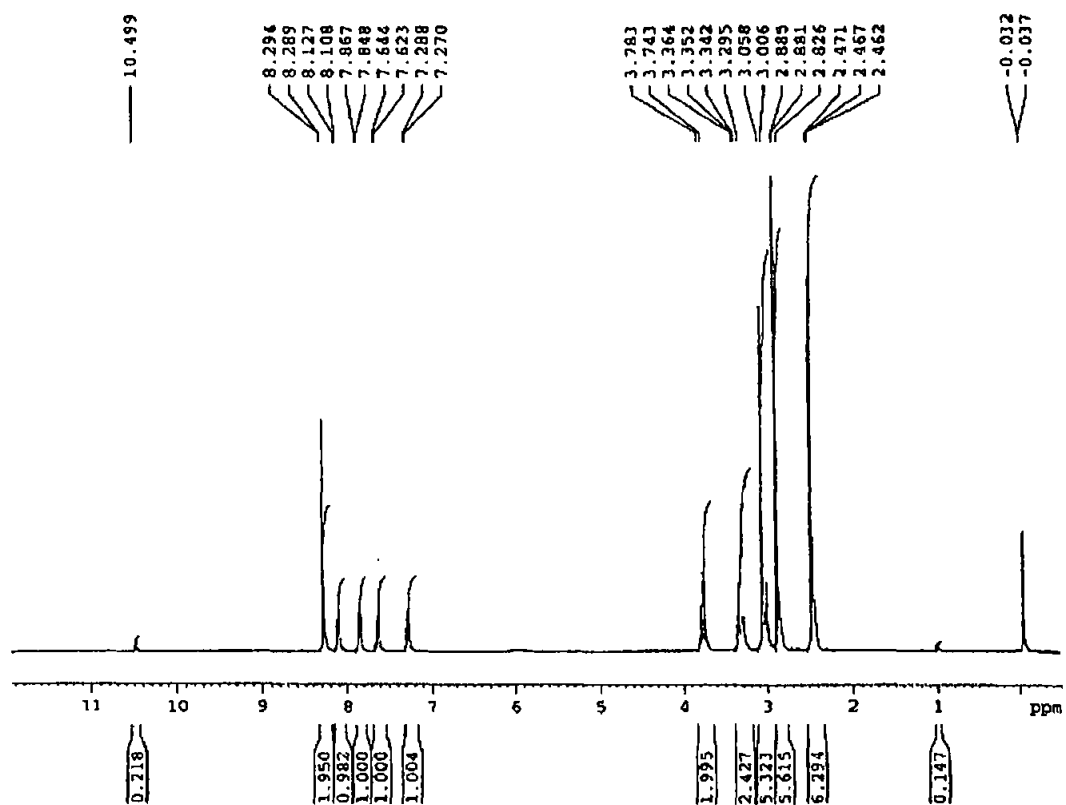
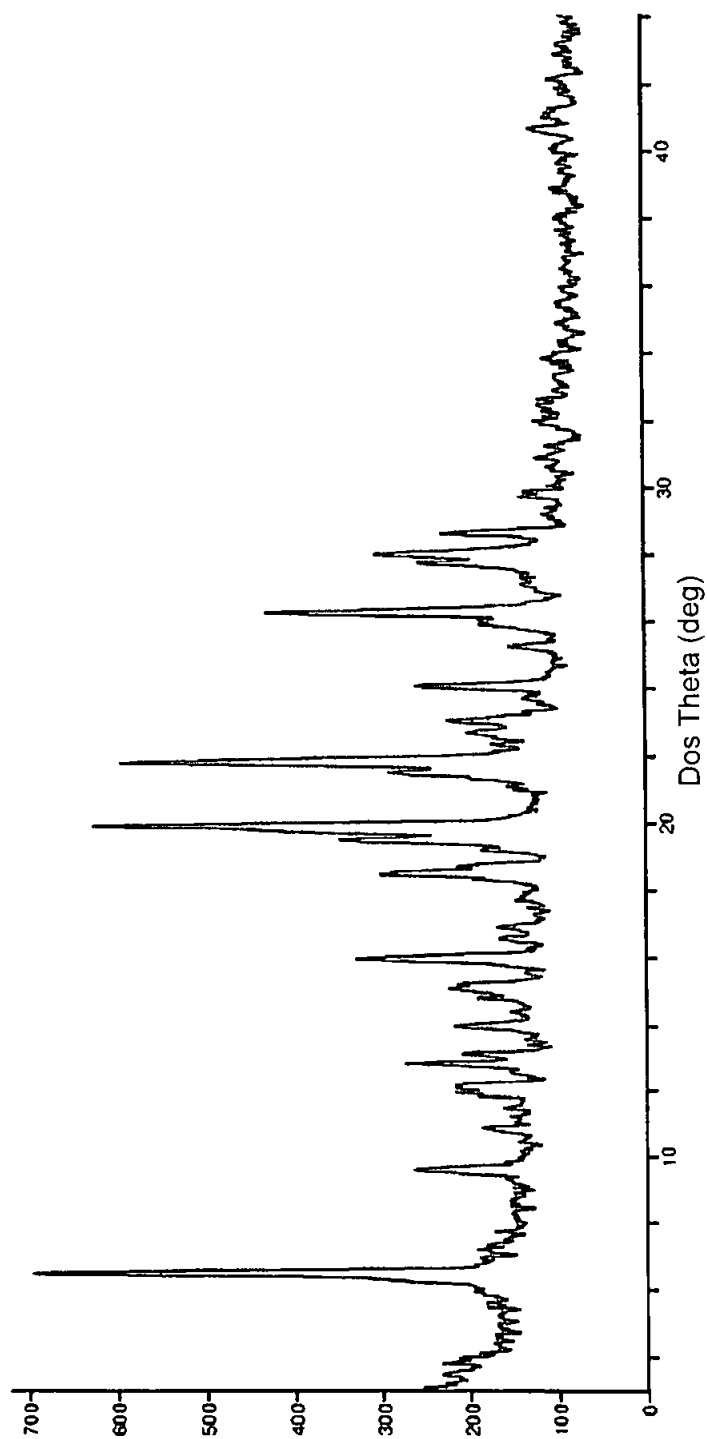


FIG. 16



124

FIG. 17

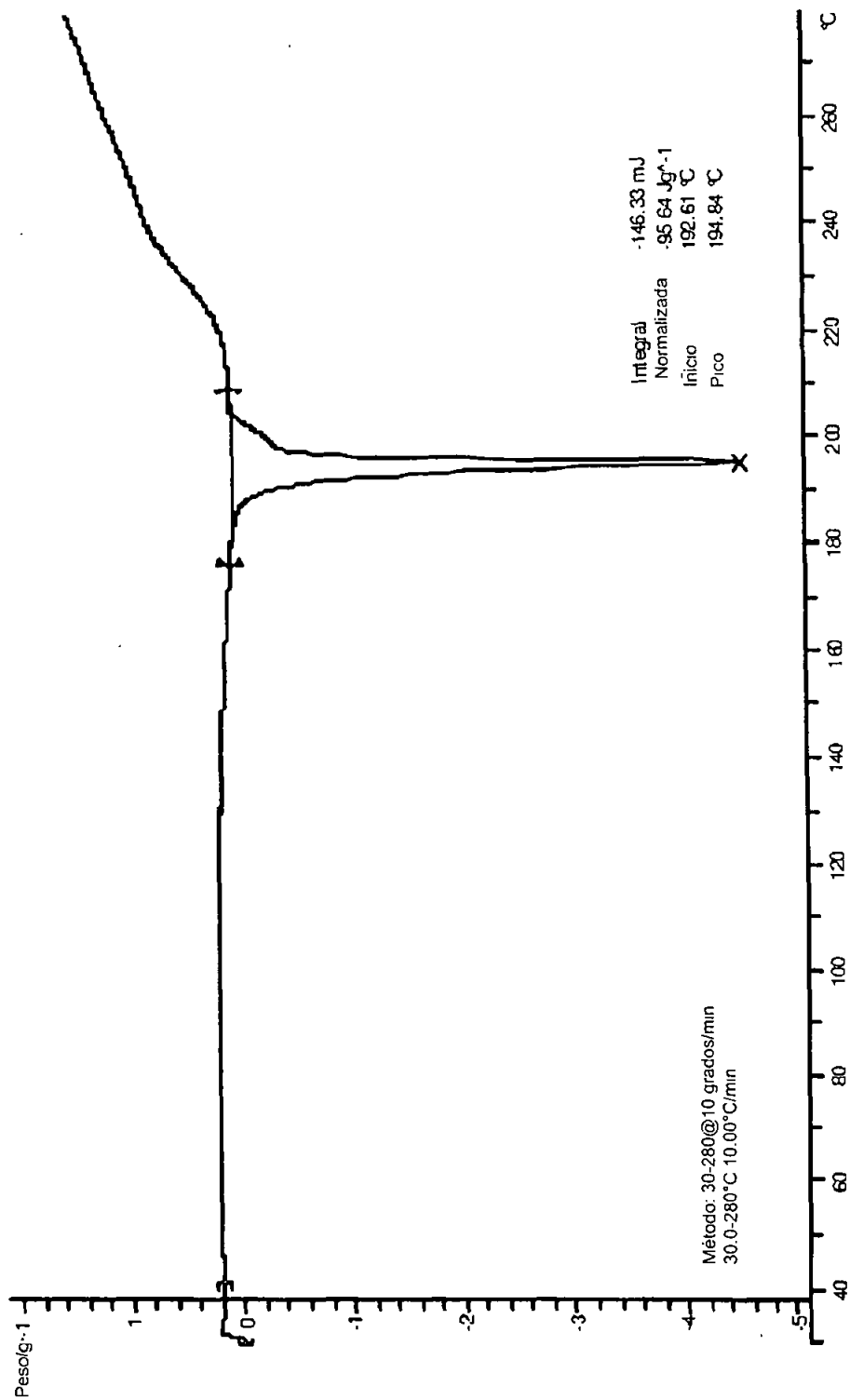


FIG. 18

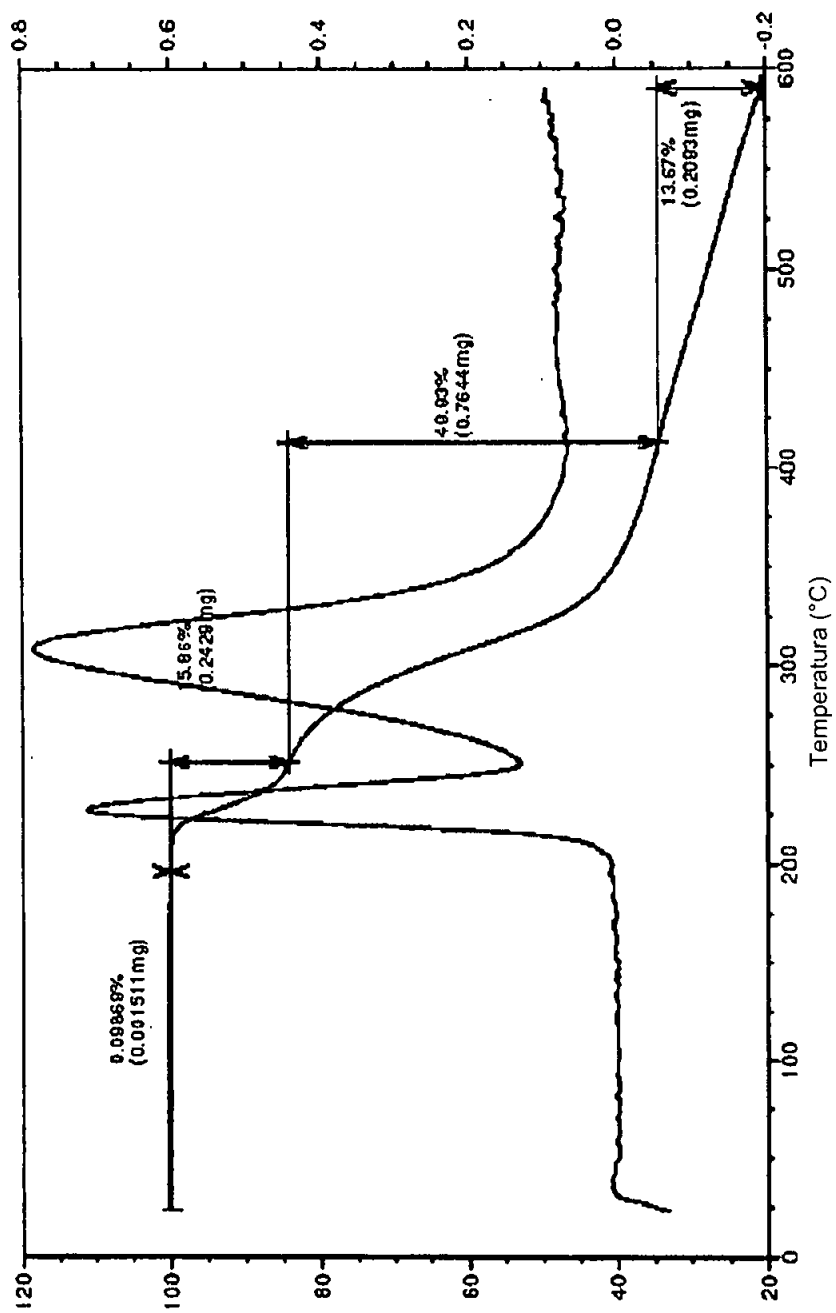


FIG. 19

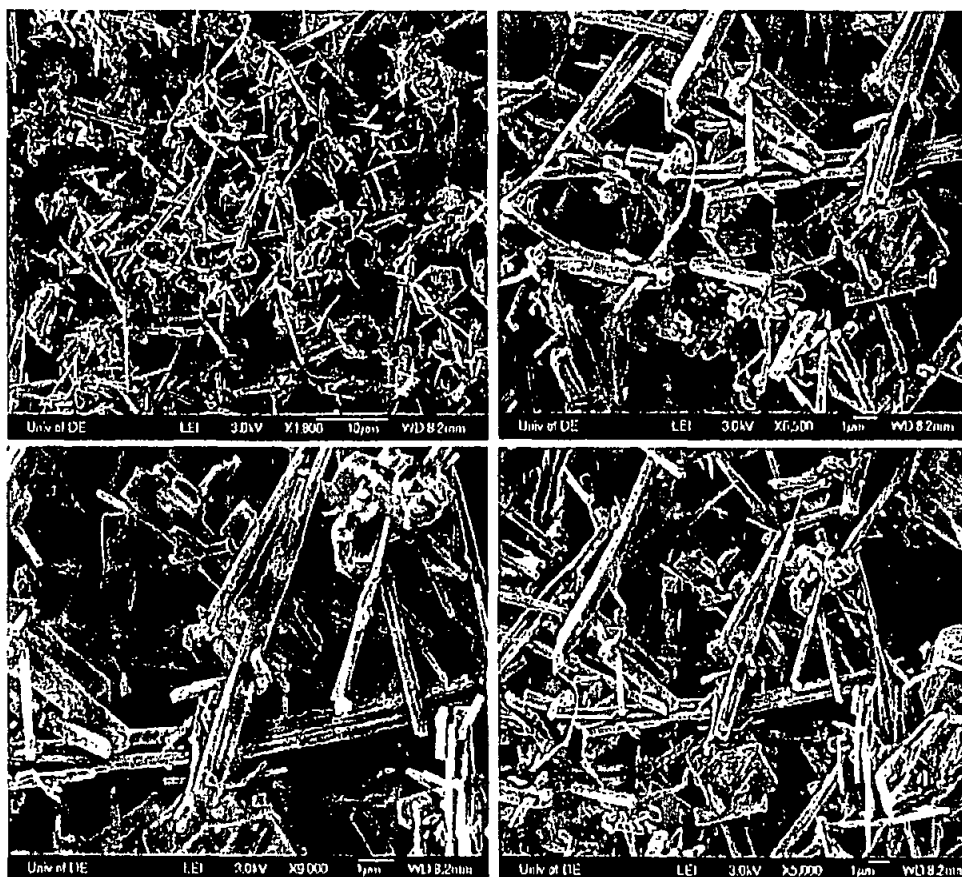


FIG. 20

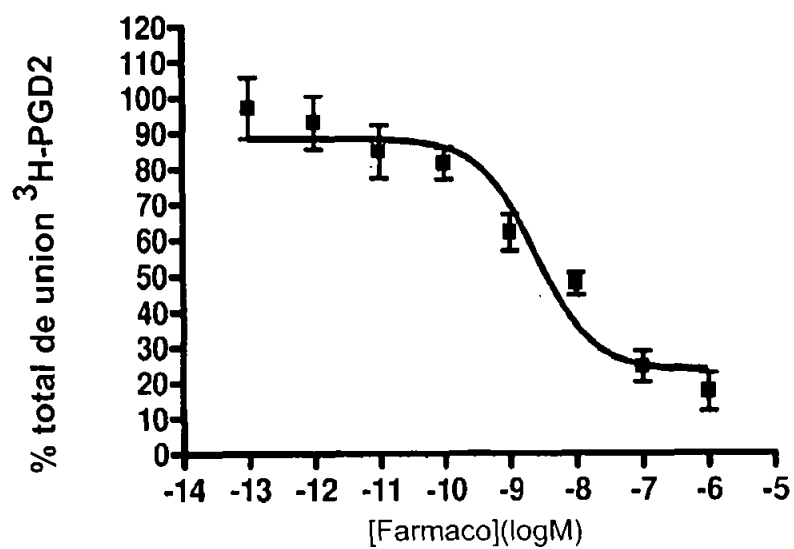
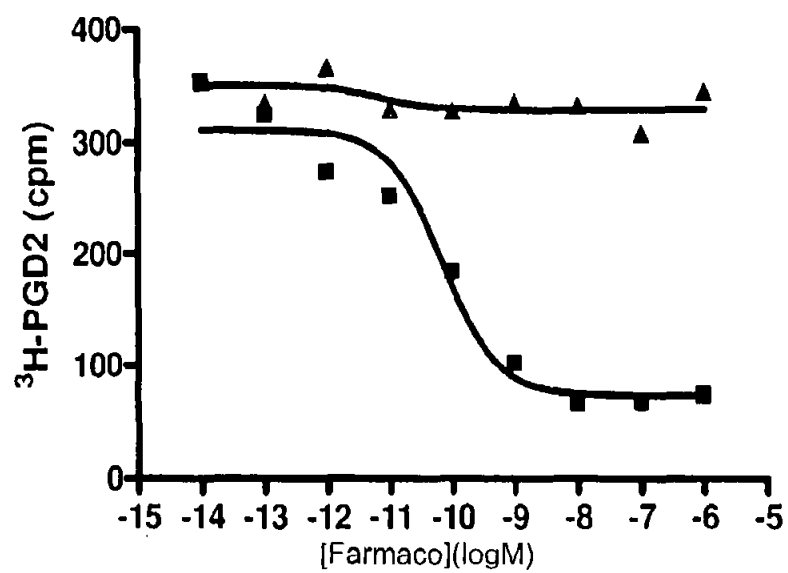


FIG. 21





No. 09-149186-00000-0000

Fecha: 2009-12-30 15:27:22

Dep: 2020 DIR NUEVASCR

Línea: 11 PATENTE IYI

Eve: 378 FASENACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 127



LISTA DE CHEQUEO

ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN

REFERENCIA	Radicación No.	9 149186
	Solicitud internacional	PCT/US2008/007590
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2594

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

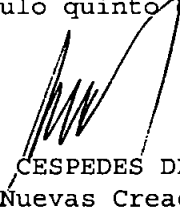
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal



Radicación No.: 9 149186

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 FEB. 2010
adpall



Bogotá,
2020

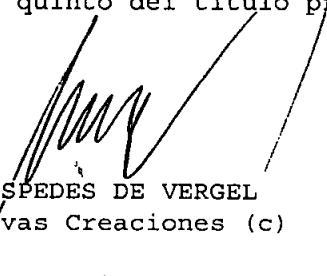
Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 149186
	Solicitud internacional	PCT/US2008/007590
	Fecha inicio fase nacional	21/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2595

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 FEB. 2010
adpall