



QF

OL
RGF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



CSA716462

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-2100

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE UN
ANTAGONISTA SELECTIVO DEL CXCRX2 O CXCR1 O AMBOS CXCR1 Y
CXCRX2, Y MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS PAA
TRASTORNOS INFLAMATORIOS

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

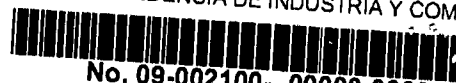
APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 13 de Febrero de 2009

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 143

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000226

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,
Kenilworth, New Jersey 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: 1) Jim H. KOU; 2) Jonathan D. EICHMAN;

Dirección: 1) 1130 Huntingdon Drive, San Jose, CA 95129 E.U.A.
2) 29 North Ridge Road, Pomona, NY 10970 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/013805

Fecha Junio 12, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/146296

Fecha Diciembre 21, 2007

6

Título (54) FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN
ANTAGONISTA SELECTIVO DEL CXCR2 O CXCR1 O AMBOS CXCR1 Y CXCR2, Y
MÉTODOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS PARA TRATAR TRASTORNOS
INFLAMATORIOS

Clasificación Internacional (51) A61K 9/48, A61K 9/16, A61K 47/10, A61K 47/20,
A61K 47/26, A61K 47/32, A61K 47/38

Prioridad
SI ☒ **NO** ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 12, 2006

(31) Número de Solicitud

60/812,724

9

Comprobante de pago No. 09-152

Fecha Enero 5 de 2009



ANEXOS

2



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-033682



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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 del 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 12 x 12.



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. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 152
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(12)

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 267
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 268
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 269
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 270
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

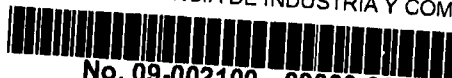
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 271
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 272
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-002100-00000-0000
Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRANI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 273
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100--00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 274
FECHA : ENERO 5 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 275
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

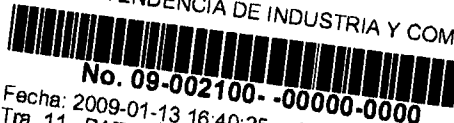
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100-00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 143

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 276
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 277
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 278
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 279
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 280
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 281
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

19
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 282
FECHA : ENERO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14445465	05/01/2009	6,976,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002100- -00000-0000

NIT : 8001

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 1,940
FECHA : ENERO 9 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14449455	09/01/2009	3,615,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del
Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguerite La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey

Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.

Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo para
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

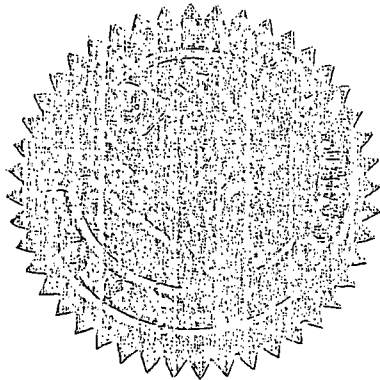
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director** of **SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION**

having its principal place of business located in

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

New Jersey 07033-0530, U.S.A. está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

BLIC (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 December 2007 (21.12.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/146296 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/013805

(22) International Filing Date: 12 June 2007 (12.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/812,724 12 June 2006 (12.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **KOU, Jim, H.** [US/US]; 1130 Huntingdon Drive, San Jose, CA 95129 (US). **EICHMAN, Jonathan, D.** [US/US]; 29 North Ridge Road, Pomona, NY 10970 (US).

(74) Agent: **ZARADIC, Sandy**; Schering-Plough Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Department K-6-1 1990, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

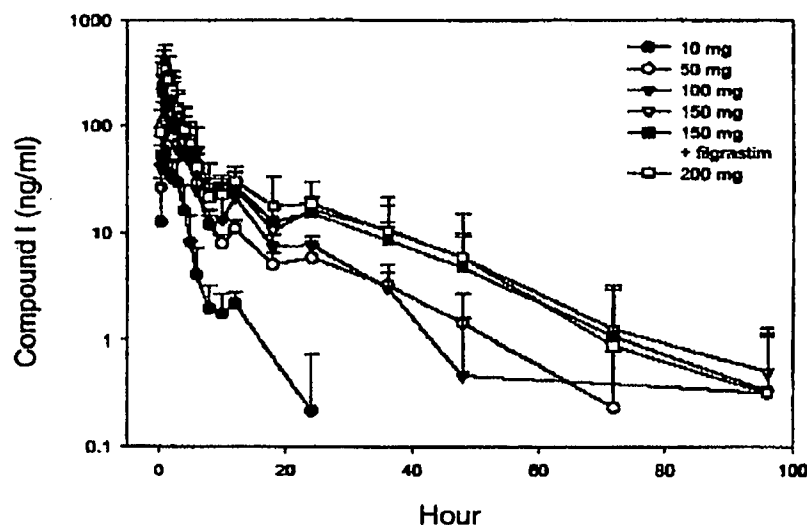
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND COMPOSITIONS OF A SELECTIVE ANTAGONIST OF EITHER CXCR2 OR BOTH CXCR1 AND CXCR2 AND METHODS OF USING THE SAME FOR TREATING INFLAMMATORY DISORDERS



(57) Abstract: The present invention provides compositions as well as kits and methods based on a selective antagonist of either CXCR2 or both CXCR1 and CXCR2 that are useful for treating inflammatory disorders.

WO 2007/146296 A1

WO 2007/146296 A1



26

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND COMPOSITIONS OF A
SELECTIVE ANTAGONIST OF EITHER CXCR2 OR BOTH CXCR1 AND
CXCR2 AND METHODS OF USING THE SAME FOR TREATING
INFLAMMATORY DISORDERS**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides compositions as well as kits and methods based on a selective antagonist of either CXCR2 or both CXCR1 and CXCR2 that are useful for treating inflammatory disorders (e.g., acute inflammatory pain, arthritis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), psoriasis, asthma (including neutrophilic asthma)).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Polymorphonuclear (PMN) leukocytes, predominantly neutrophilic granulocytes, are the most numerous white blood cells and are the first cells recruited to a site of inflammation, whereupon they release proteases, reactive oxygen species, and potent inflammatory mediators. Chemokines with the ELRCXC motif are the major mediators of neutrophil chemotaxis and share two distinct receptors, CXCR1 and CXCR2. Consequently, a selective antagonist of either or both CXCR1 and CXCR2 may prove useful in treating inflammatory disorders without the adverse side-effects associated with current therapies.

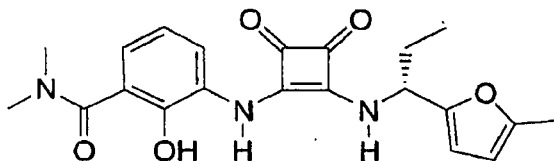
There is a need for compositions of a selective antagonist of either or both CXCR1 and CXCR2. For example, compositions that are amenable to large scale processing and have certain desirable characteristics including an immediate release dissolution profile as well as color stability.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compositions based on a selective antagonist of CXCR2 as well as kits and methods using the same useful for treating an inflammatory disorder. The present invention also provides compositions based on a selective antagonist of both CXCR1 and CXCR2 as well as kits and methods using the same useful for treating an inflammatory disorder. Generally, use of a

selective antagonist of either CXCR2 or both CXCR1 and CXCR2 will reduce adverse side effects associated with non-selective antagonists of CXCR1 and/or CXCR2. Notably, compositions are provided that are amenable to large scale processing and have certain characteristics including a favorable dissolution profile as well as color stability.

In preferred embodiments, the selective antagonist of either CXCR2 or both CXCR1 and CXCR2 is 2-hydroxy-N,N-dimethyl-3-[[2-[[1(R)-5-methyl-2-furanyl)propyl]amino]-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl]amino]benzamide, referred to herein as Compound I, represented by the following chemical structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one embodiment, Compound I is a monohydrate. In one embodiment, Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered at a therapeutically effective amount that selectively antagonizes CXCR2. In one preferred embodiment, a therapeutically effective amount of Compound I that selectively antagonizes CXCR2 is in the range of about 3 mg per day to about 50 mg per day. In another embodiment, Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered at a therapeutically effective amount that selectively antagonizes both CXCR1 and CXCR2.

In preferred embodiments, the pharmaceutically acceptable salt of Compound I is prepared from a pharmaceutically acceptable acid addition salt selected from the group consisting of acetic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, camphorsulfonic acid, citric acid, ethanesulfonic acid, fumaric acid, gluconic acid, glutamic acid, hydrobromic acid, hydrochloric acid, isethionic acid, lactic acid, maleic acid, malic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, mucic acid, nitric acid, pantoic acid, pantothenic acid, phosphoric acid, succinic acid, sulfuric acid, tartaric acid, and p-toluene sulfonic acid.

99

The present invention provides a composition comprising a selective antagonist of CXCR2 and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The present invention also provides a composition comprising a selective antagonist of both CXCR1 and CXCR2 and at least one pharmaceutically acceptable excipient. In a preferred embodiment, the selective antagonist of both CXCR1 and CXCR2 is Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention provides a composition comprising Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient which provides release of at least about 83% Compound I in 5 minutes when tested using a USP II Paddle Stirrer apparatus filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.5% sodium lauryl sulfate solution buffered with pH 6.8 sodium phosphate buffer at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ with the paddle speed set at 75 RPM. Preferably, the composition provides release of at least about 99% Compound I in 15 minutes.

In one embodiment, at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), or one or more disintegrant(s). In another embodiment, at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s). In yet another embodiment, at least one pharmaceutically acceptable excipient is a wetting agent, a binder, a diluent, or a disintegrant, or any combination of two or more thereof.

In one embodiment, the composition is color stable as assessed by comparing the color of a first sample taken after blending Compound I, one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s) in a fluid bed with a second sample taken after loss on drying $\leq 4\%$ reached under an inlet air temperature of 70°C and the second sample is continued to dry under the inlet air temperature of 70°C for at least 80 minutes.

In one embodiment of the composition, one or more wetting agent(s) is present at about 0.1-8% (w/w). In one embodiment, one or more wetting agent(s) is sodium laurel sulfate present in a ratio of sodium laurel sulfate to Compound I of about 1

30

to 10. In one embodiment, one or more wetting agent(s) is sodium laurel sulfate present in a range of about 0.1% to about 5% (w/w). Preferably, one or more wetting agent(s) is sodium laurel sulfate present in a range of about 0.1% to about 2% (w/w); more preferably at about 1.5% (w/w).

The present invention also provides a composition comprising Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient, which provides release of at least about 92% Compound I in 15 minutes when tested using a USP II Paddle Stirrer filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.2% SLS solution buffered with pH 7.4 sodium phosphate buffer at 37 °C $\pm$ 0.5 °C with the paddle speed set at 75 RPM. Preferably, the composition provides release of at least about 96% Compound I in 30 minutes.

In one embodiment, at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), or one or more disintegrant(s). In another embodiment, at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s). In yet another embodiment, at least one pharmaceutically acceptable excipient is a wetting agent, a binder, a diluent, or a disintegrant, or any combination of two or more thereof.

In one embodiment of the composition, one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s) are blended in a fluid bed. In one embodiment, one or more wetting agent(s) is poloxamer present in a ratio of poloxamer to Compound I of between about 0.3:1 to about 1.2:1. Preferably, the ratio of poloxamer to Compound I is about 1.2 to 1. In one embodiment, one or more wetting agent(s) is poloxamer present at about 0.1-8% (w/w).

In one embodiment, one or more binder(s) is present at about 0.1% to about 20% (w/w). In one preferred embodiment, one or more binder(s) is povidone present in a ratio of povidone to Compound I of between about 0.18:1 to about 1.8:1. In another preferred embodiment, the ratio of povidone to Compound I is about 0.66

31

to 1. In one embodiment, one or more binder(s) is povidone present at about 0.3% to about 5% (w/w). In one embodiment, one or more binder(s) is povidone present at about 2% to about 3% (w/w).

In one embodiment, the composition is stable for at least 6 months at 40°C/75% relative humidity (RH) when packaged in high density polyethylene bottles (HDPE) bottles. Preferably, the composition is stable for at least 18 months at 25°C/60% RH when packaged in high density polyethylene bottles (HDPE) bottles.

In one embodiment, one or more binder(s) is pregelatinized starch present at about 0.1% to about 20% (w/w). In one preferred embodiment, pregelatinized starch is present at a ratio of pregelatinized starch to Compound I of between about 0.3:1 to about 1.2:1. In another preferred embodiment, pregelatinized starch is present at about 6% to about 7% (w/w).

In one embodiment, one or more diluent(s) is present at about 10% to about 90% (w/w). In one preferred embodiment, one or more diluent(s) is microcrystalline cellulose and lactose.

In one embodiment, one or more disintegrant(s) is present at about 2% to about 30% (w/w). In one preferred embodiment, one or more disintegrant(s) is crospovidone.

In one embodiment, the composition further comprises one or more glidant(s). In one preferred embodiment, one or more glidant(s) is present at about 0.1% to about 5% (w/w). In one preferred embodiment, one or more glidant(s) is silicon dioxide.

In one embodiment, the composition further comprises one or more lubricant(s). Preferably, one or more lubricant(s) is present at about 0.2% to about 5% (w/w). In one preferred embodiment, one or more lubricant(s) is magnesium stearate.

432

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Compound I	3
Lactose Monohydrate	115.72
Microcrystalline Cellulose	35.2
Crospovidone	16.5
Povidone	5.28
Sodium Lauryl Sulfate	0.3

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Microcrystalline Cellulose	24.2
Crospovidone	16.5

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	2.2
Magnesium Stearate	1.1

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Compound I	10
Lactose Monohydrate	108.02
Microcrystalline Cellulose	35.2
Crospovidone	16.5
Povidone	5.28
Sodium Lauryl Sulfate	1

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Microcrystalline Cellulose	24.2
Crospovidone	16.5

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	2.2
Magnesium Stearate	1.1

23

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Compound I	30
Lactose Monohydrate	86.02
Microcrystalline Cellulose	35.2
Crospovidone	16.5
Povidone	5.28
Sodium Lauryl Sulfate	3

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Microcrystalline Cellulose	24.2
Crospovidone	16.5

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	2.2
Magnesium Stearate	1.1

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Compound I	1
Lactose Monohydrate	5.64
Microcrystalline Cellulose	2.8
Crospovidone	2.8
Poloxamer 188	1.2
Povidone	0.66
Silicon Dioxide	0.1

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Lactose Monohydrate	50.6
Microcrystalline Cellulose	120
Crospovidone	12.2

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	2

34

Magnesium Stearate	1
--------------------	---

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Compound I	10
Lactose Monohydrate	56.4
Microcrystalline Cellulose	28
Crospovidone	28
Poloxamer 188	12
Povidone	6.6
Silicon Dioxide	1

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Lactose Monohydrate	58
Microcrystalline Cellulose	8
Crospovidone	10

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	1
Magnesium Stearate	1

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Compound I	10
Lactose Monohydrate	57.5
Microcrystalline Cellulose	28.8
Crospovidone	28
Starch Pregelatinized	12
Poloxamer 188	12

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Microcrystalline Cellulose	28.8
Crospovidone	8
Starch Pregelatinized	12

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
------------	---------------------------------

Silicon Dioxide	2
Magnesium Stearate	1

The present invention also provides a composition comprising the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Compound I	50
Lactose Monohydrate	55.3
Microcrystalline Cellulose	25.1
Crospovidone	32.5
Starch Pregelatinized	15
Poloxamer 188	15

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Microcrystalline Cellulose	25.1
Crospovidone	12.5
Starch Pregelatinized	15

In one embodiment, the composition further comprises the following components:

Components	Mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	3
Magnesium Stearate	1.5

In one embodiment, the composition exhibits a mean AUC of Compound I between about 484 ng.hr/ml and about 489 ng.hr/ml following a single-dose oral administration of 30 mg Compound I to a human. In one embodiment, the composition exhibits mean C_{max} of Compound I between about 122 ng/ml and about 147 ng/ml following a single-dose oral administration of 30 mg Compound I to a human. In one embodiment, the composition exhibits a median T_{max} of Compound I between about 0.5 and about 2 hours following oral administration to a human.

In a preferred embodiment, the present invention provides kits comprising:

- a container having a therapeutically effective amount of a selective antagonist of either CXCR2 or both CXCR1 and CXCR2;
- instructions for use to treat an inflammatory disorder.

26

In one embodiment of the kit, the selective antagonist of both CXCR1 and CXCR2 is Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another embodiment of the kit, Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is present in a unit dosage form containing about 3 mg, about 10 mg, or about 30 mg of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides methods for treating an inflammatory disorder in a patient suffering therefrom comprising administering a therapeutically effective amount of the compositions described herein. In preferred embodiments, the inflammatory disorder is selected from acute inflammatory pain, arthritis, COPD, psoriasis, and asthma. In one preferred embodiment, the inflammatory disorder is COPD. In another preferred embodiment, the inflammatory disorder is psoriasis. In yet another preferred embodiment, the inflammatory disorder is asthma. In still yet another preferred embodiment, the inflammatory disorder is neutrophilic asthma.

In one embodiment, the therapeutically effective amount of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 3 mg to about 200 mg per day. In another embodiment, the therapeutically effective amount of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 3 mg to about 50 mg of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof per day. In yet another embodiment, the therapeutically effective amount of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is orally administered in a unit dosage form containing about 3 mg, about 10 mg, or about 30 mg of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 illustrates the percent Compound I released from the dissolution of granule Formulations 1, 2, and 3 placed into capsules vs. time. See Example 3, *infra*, for details.

Figure 2 illustrates the mean plasma concentration of Compound I (in the form of capsules containing Formulation 1) following a single oral dose of 10, 50, 100,

150 (alone or coadministered with filgrastim (human G-CSF)) or 200 mg of Compound I to healthy subjects. In particular, Figure 2A depicts a log-linear plot and Figure 2B depicts a linear-linear plot. Notably, error bars represent ± 1 standard deviation. See Example 4, *infra*, for details.

Figure 3 illustrates a schematic of the clinical study designed to demonstrate the relative bioavailability of Formulation 2 and Formulation 3 based on a two-part, randomized, open-label, crossover study in healthy subjects.

Figure 4 illustrates a schematic of a clinical study designed to demonstrate the effect of Compound I in subjects with moderate to severe COPD. In particular, Figure 4A and Figure 4B depict Part 1 (involving Cohorts 1-3) and Part 2 (involving Cohort 4), respectively, of this clinical study.

Figure 5 illustrates a schematic of a clinical study designed to demonstrate the effect of Compound I in subjects with severe neutrophilic asthma. In particular, Figure 5A depicts Steps 1 and 2 of this study; Figure 5B depicts Steps 1-3 of this study.

Figure 6 illustrates a schematic of a clinical study designed to demonstrate the effect of Compound I in subjects with severe psoriasis. In particular, In particular, Figure 6A depicts Parts 1 and 2; Figure 6B depicts the progression of this study.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, the following terms shall have the definitions set forth below.

As used herein, the phrase "selective antagonist of CXCR2" means an agent that inhibits CXCR2 signaling with more than about 10-fold greater potency than from one or more other chemokines. Similarly, the phrase "selective antagonist of both CXCR1 and CXCR2" means an agent that inhibits CXCR1 and CXCR2 signaling with more than about 10-fold greater potency than from one or more other chemokines.

34

Compound I is a highly selective, potent, non-competitive, reversible dual antagonist of human CXCR1 ($K_d=4$ nM) and human CXCR2 ($K_d=0.05$ nM) based on extensive *in vitro* analyses using cloned receptors, neutrophil membranes and intact neutrophils. Orally administered Compound I effectively blocks neutrophil recruitment to the lungs of monkeys, rats and mice and to the pleural cavities of rats and mice in response to diverse challenges including LPS, vanadium pentoxide, antigen and mechanical irritation. Compound I compares very favorably with NSAIDs in its ability to inhibit carrageenan-induced paw edema in rats. Prolonged treatment with Compound I blocks pulmonary mucin production in rats and mice as well as histological changes in arthritic joints of rats. This activity profile of Compound I indicates its utility as a novel, effective treatment for inflammatory disorders. WO 02/083624 describes this compound (as Examples 360.31 and 405), process of making the same, as well as treatment of chemokine-related diseases and cancer using the same. Likewise, WO 03/080053 describes the treatment of chemokine-related diseases using this compound. WO 2004/094398 describes a novel process for preparing this compound and WO 2005/075447 describes polymorphic forms I-IV of this compound as well processes for preparing the same. In one embodiment, polymorph form III is preferred. In another embodiment, polymorph form IV is preferred.

As used herein, the phrase "therapeutically effective amount" with respect to a selective antagonist of either CXCR2 or both CXCR1 and CXCR2 means an amount which provides a therapeutic benefit in the treatment or management of the referenced inflammatory disorder (e.g., acute inflammatory pain, arthritis, COPD, psoriasis, asthma (including neutrophilic asthma)).

As used herein the phrase "pharmaceutically acceptable salt" refers to a non-toxic salt prepared from a pharmaceutically acceptable acid or base (including inorganic acids or bases, or organic acids or bases). Examples of such inorganic acids are hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfuric, and phosphoric. Appropriate organic acids may be selected, for example, from aliphatic, aromatic, carboxylic and sulfonic classes of organic acids, examples of which are formic, acetic, propionic, succinic, glycolic, glucuronic, maleic, furoic, glutamic, benzoic,

39

anthranilic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, pantothenic, benzenesulfonic, stearic, sulfanilic, algenic, and galacturonic. Examples of such inorganic bases include metallic salts made from aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, and zinc.

Appropriate organic bases may be selected, for example, from N,N-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), lysine, and procaine.

As used herein, the phrase "inflammatory disorder" refers to an inflammatory disorder that involves signaling *via* CXCR1 and/or CXCR2. In more preferred embodiments, the compositions, kits, and methods of the invention are used to treat acute inflammatory pain, arthritis, COPD, psoriasis, and asthma (including neutrophilic asthma).

As used herein, the term "treating" is intended to mean mitigating or alleviating an inflammatory disorder (e.g., acute inflammatory pain, arthritis, COPD, psoriasis, asthma (including neutrophilic asthma)) in a mammal such as a human.

As used herein the term "capsule" refers to a special container or enclosure made of methyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch for holding or containing a composition comprising a composition of the present invention and a carrier. There are soft shell gel capsules and hard shell gel capsules. In contrast to soft shell gel capsules, hard shell gel capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. The capsule itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers, and preservatives.

As used herein the term "tablet" refers to an orally disintegrating tablet containing a composition comprising a composition of the present invention and a carrier with suitable diluents. The tablet can be prepared by soft compression of mixtures or granulations or by lyophilization.

As used herein the phrase "oral gel" refers to a composition comprising a composition of the present invention and a carrier dispersed or solubilized in a hydrophilic semi-solid matrix.

20

As used herein the phrase "orally consumable film" refers to a composition comprising a composition of the present invention and an edible film carrier.

As used herein the phrase "powders for constitution" refers to powder blends containing a composition comprising a composition of the present invention and a carrier with suitable diluents which can be suspended in water or juices.

As used herein the term "diluent" refers to a substance that usually makes up the major portion of the composition. Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol, and sorbitol; starches derived from wheat, corn rice, and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. The amount of diluent in the composition can range from about 10% to about 90% by weight of the total composition, preferably from about 25% to about 90% by weight, more preferably from about 25% to about 80%, more preferably from about 30% to about 80% by weight, even more preferably from about 65% to about 80% by weight.

As used herein the term "disintegrant" refers to a substance added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicinal agent(s). Suitable disintegrants include starches; "cold water soluble" modified starches such as sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth, and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose; microcrystalline celluloses and cross-linked microcrystalline celluloses such as sodium croscarmellose; alginates such as alginic acid and sodium alginate; clays such as bentonites; effervescent mixtures; and super-disintegrants such as sodium starch glycolate, crospovidone, and croscarmellose sodium. The amount of disintegrant in the composition can range from about 2% to about 30% by weight of the composition, preferably from about 4% to about 22% by weight, more preferably from about 4% to about 17% by weight, even more preferably from about 4% to about 15% by weight.

As used herein the term "binder" refers to a substance that binds or "glues" powders together and makes them cohesive by forming granules, thus serving as the "adhesive" in the composition. Binders add cohesive strength already available in the diluent or bulking agent. Suitable binders include sugars such as sucrose; starches derived from wheat, corn rice, and potato, including pregelatinized starch; natural gums such as acacia, gelatin, and tragacanth; derivatives of seaweed such as alginic acid, sodium alginate, and ammonium calcium alginate; cellulosic materials such as methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose; polyvinylpyrrolidinone; and inorganics such as magnesium aluminum silicate. The amount of binder in the composition can range from about 0.1% to about 20% by weight of the composition, preferably from about 0.3% to about 10% by weight, more preferably 0.3% to about 5% by weight, even more preferably from about 0.3% to about 3% by weight.

As used herein the term "lubricant" refers to a substance added to the composition to enable the granules, *etc.* after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene glycols, and D-leucine. Lubricants are usually added at the very last step before compression, since they must be present on the surfaces of the granules and in between them and the parts of the tablet press. The amount of lubricant in the composition can range from about 0.2% to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.5% to about 2%, more preferably from about 0.3% to about 1.5% by weight.

As used herein the term "glidant" refers to a substance that prevents caking and improves the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidants include silicon dioxide and talc. The amount of glidant in the composition can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total composition, preferably from about 0.5% to about 2% by weight.

As used herein the phrase "wetting agent" refers to a substance that allows the composition to be wetted by lowering its surface tension. Wetting agents may be anionic, cationic, or nonionic. Suitable wetting agents include docusate sodium, emulsifying wax BP, self-emulsifying glyceryl monooleate, sodium lauryl sulfate, benzethonium chloride, cetrimide, sodium lauryl sulfate incompatibility, chlorhexidine activity, emulsifying waxes, butylparaben, emulsifying wax USP, ethylparaben, glyceryl monooleate, methylparaben, polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene castor oil derivatives, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, polysorbate 80, propylparaben, sorbic acid, sorbitan esters, and triethyl citrate. The amount of the wetting agent can vary from about 0.1% to about 8% by weight of the composition, more preferably, 0.1% to about 5% by weight of the composition, yet more preferably from about 0.1% to about 1%.

In one embodiment, the compositions and kits of the present invention are for oral administration. For oral preparations, a pharmaceutically acceptable carrier (which includes diluents, excipients, or carrier materials) is also present in the composition. The carrier is suitably selected with respect to the intended form of administration, *i.e.*, oral capsules (either solid-filled, semi-solid (gel) filled, or liquid filled), powders for constitution, oral gels, orally disintegrating tablet, orally consumable films, elixirs, syrups, suspensions, and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices. For example, for oral administration in the form of capsules, the pharmaceutically active agents may be combined with any oral non-toxic pharmaceutically acceptable inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, ethyl alcohol (liquid forms), and the like. Moreover, when desired or needed, suitable binders, lubricants, disintegrants, disinfectants and coloring agents may also be incorporated in the mixture. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, and waxes. Suitable lubricants include boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Suitable disintegrants include starch, methylcellulose, guar gum, and the like. Suitable disinfectants include

benzalkonium chloride and the like. Sweetening and flavoring agents and preservatives may also be included where appropriate.

Additionally, the compositions and kits of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the rate controlled release of any one or more of the pharmaceutically active agents to optimize the therapeutic effects. Suitable compositions for sustained release include layered capsules (*e.g.*, containing layers of varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the medicinal agents) that are shaped in capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

In another embodiment, the compositions and kits of the present invention are for parenteral administration, for example, intravenous, intratumoral, subcutaneous, or intramuscular administration.

Thus, to prepare an aqueous solution for parenteral injection, it is possible to use a co-solvent, *e.g.*, an alcohol such as ethanol or a glycol such as polyethylene glycol or propylene glycol, or glycerin, and optionally, a hydrophilic surfactant such as Tween® 80. An oily solution injectable intramuscularly can be prepared, *e.g.*, by solubilizing the active principle with a triglyceride or a glycerol ester. The substantially non-aqueous carrier (excipient) can be any substance that is biocompatible and liquid or soft enough at body temperature. The carrier is usually hydrophobic and commonly organic, *e.g.*, an oil or fat of vegetable, animal, mineral or synthetic origin or derivation. Preferably, but not necessarily, the carrier includes at least one chemical moiety of the kind that typifies "fatty" compounds, *e.g.*, fatty acids, alcohols, esters, *etc.*, *i.e.*, a hydrocarbon chain, an ester linkage, or both. "Fatty" acids in this context include acetic, propionic and butyric acids, through straight- or branched-chain organic acids containing up to 30 or more carbon atoms.

Preferably, the carrier is immiscible in water and/or soluble in the substances commonly known as fat solvents. The carrier can correspond to a reaction product of such a "fatty" compound or compounds with a hydroxy compound, *e.g.*, a mono-hydric, di-hydric, trihydric or other polyhydric alcohol, *e.g.*, glycerol,

propanediol, lauryl alcohol, polyethylene or -propylene glycol, etc. These compounds include the fat-soluble vitamins, e.g., tocopherols and their esters, e.g., acetates sometimes produced to stabilize tocopherols. Sometimes, for economic reasons, the carrier may preferably comprise a natural, unmodified vegetable oil such as sesame oil, soybean oil, peanut oil, palm oil, or an unmodified fat. Alternatively the vegetable oil or fat may be modified by hydrogenation or other chemical means which is compatible with the present invention. The appropriate use of hydrophobic substances prepared by synthetic means is also envisioned.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration may be formulated with a suitable buffer, e.g., Tris-HCl, acetate or phosphate such as dibasic sodium phosphate/monobasic sodium phosphate buffer, and pharmaceutically acceptable excipients (e.g., sucrose), carriers (e.g., human serum albumin), toxicity agents (e.g., NaCl), preservatives (e.g., thimerosal, cresol or benylalcohol), and surfactants (e.g., Tween or polysorbates) in sterile water for injection.

Typical suitable syringes include systems comprising a prefilled vial attached to a pen-type syringe such as the NOVOLET Novo Pen available from Novo Nordisk, as well as prefilled, pen-type syringes which allow easy self-injection by the user. Other syringe systems include a pen-type syringe comprising a glass cartridge containing a diluent and lyophilized powder in a separate compartment.

Generally, an amount of selective antagonist of either or both CXCR1 and CXCR2 to be administered is decided on a case by case basis by the attending physician. As a guideline, the extent of the inflammatory disorder, the body weight, and the age of the patient will be considered, among other factors, when setting an appropriate dose.

Exemplary compositions of Compound I are detailed below in Tables 1-4. Formulation 1 capsules containing Compound I is detailed in Table 1.

Table 1.

Components	Amount per capsule (mg)	
	10 mg Compound I capsule	50 mg Compound I capsule
Compound I	10	50
Lactose Monohydrate	57.5	55.3
Microcrystalline Cellulose	28.8	25.1
Crospovidone	28	32.5
Starch Pregelatinized	12	15
Poloxamer 188	12	15
Purified Water USP	--- ^a	--- ^a
Total Granule Weight	124.3	162.9
Capsule Fill		
Monohydrate Granules	124.3	162.9
Microcrystalline Cellulose	28.8	25.1
Crospovidone	8	12.5
Starch Pregelatinized	12	15
Silicon Dioxide	2	3
Magnesium Stearate	1	1.5
Capsule Fill Weight	176	220
Capsule Shell		
Hard Gelatin Capsule, No. 2 Blue Opaque ^b	60	---
Hard Gelatin Capsule, No. 1 Blue Opaque ^c	---	75
Total Filled Capsule Weight	236	295
a: Evaporates during the manufacturing process b: Contains 0.8867% FD&C Blue #2, 1.4393% Titanium Dioxide, and qs 100% gelatin. c: Contains 0.8867% FD&C Blue #1, 1.4393% Titanium Dioxide, and qs 100% gelatin.		

Formulation 1 capsules were manufactured *via* wet granulation using a low shear mixing process, drying, milling, blending, and encapsulation in hard gelatin capsules. These capsules were found to be stable for at least 6 months at 40°C/75% relative humidity (RH), and for at least 18 months at 25°C/60% RH when packaged in high density polyethylene bottles (HDPE) bottles.

Formulation 1, however, was not amenable to large scale processing due to the low-shear mixing process which is impractical for large scale processing. To

facilitate a process scale-up using the wet granulation method, the low shear mixing process was replaced by a fluidized bed process. This change in manufacture however, also required a modification in the formulation as pregelatinized starch, the binder used in Formulation 1, is incompatible with the fluidized bed process adopted. Therefore, another binder compatible with both the fluidized bed process and Compound I was required. Povidone was subsequently identified as a suitable binder and employed in place of pregelatinized starch at an entirely different concentration. Formulation 2 containing Compound I as well as povidone is detailed in Table 2.

Table 2.

Components	Amount per capsule (mg)	
	1 mg Compound I capsule	10 mg Compound I capsule
Monohydrate Granules		
Compound I	1	10
Lactose Monohydrate	5.64	56.4
Microcrystalline Cellulose	2.8	28
Crospovidone	2.8	28
Poloxamer 188	1.2	12
Povidone	0.66	6.6
Silicon Dioxide	0.1	1
Purified Water USP	--- ^a	--- ^a
Total Granule Weight	14.2	142
Capsule Fill		
Monohydrate Granules	14.2	142
Lactose Monohydrate	50.6	58
Microcrystalline Cellulose	120	8
Crospovidone	12.2	10
Silicon Dioxide	2	1
Magnesium Stearate	1	1
Capsule Fill Weight	200	220
Capsule Shell		
Hard Gelatin Capsule, No. 2 Blue Opaque ^b	60	60
Total Filled Capsule Weight	260	280
a: Evaporates during the manufacturing process		
b: Contains 0.8867% FD&C Blue #2, 1.4393% Titanium Dioxide, and qs 100% gelatin.		

Formulation 2 capsules were manufactured *via* wet granulation using a fluidized bed, drying, milling, blending, and encapsulation in hard gelatin capsules. Although amenable to large scale processing, Formulation 2 capsules were found to discolor during manufacture.

To provide formulations that are both amenable to large scale processing by wet granulation and that result in a more color stable product, the color stability of individual excipients in combination with Compound I were explored as detailed in Example 1 below. Based on the results from these analyses, other formulations were developed that employed a different concentration of the wetting agent poloxamer (*i.e.*, 3% or 8%) or an entirely different wetting agent, sodium lauryl sulfate (SLS) at an entirely different concentration (*i.e.*, 1.5%). Exemplary formulations using poloxamer or SLS are provided in Table 3.

Table 3.

Components	Amount per capsule (mg)	
	Formulation A	Formulation B
Compound I (polymorph Form III), micronized	30	30
Lactose Monohydrate NF	80.9	129
Cellulose Microcrystalline NF (Avicel PH 102)	13.4	20
Crospovidone NF	15.7	10
Povidone K29/32	7.4	8
Poloxamer 188 NF	12.8	-----
SLS	-----	3
Total	160	200 mg

The color stability of formulations using poloxamer or SLS were explored as detailed in Example 2 below. Based on the increased color stability of Exemplary Formulation B which employs SLS as a wetting agent at 1.5% instead of poloxamer at either 3% or 8%, Formulation 3 containing Compound I and SLS was developed. Formulation 3 is detailed in Table 4.

Table 4.

Components	Amount per capsule (mg)		
	3 mg	10 mg	30 mg

	Compound I capsule	Compound I capsule	Compound I capsule
Monohydrate Granules			
Compound I	3	10	30
Lactose Monohydrate	115.72	108.02	86.02
Microcrystalline Cellulose	35.2	35.2	35.2
Crospovidone	16.5	16.5	16.5
Povidone	5.28	5.28	5.28
Sodium Lauryl Sulfate	0.3	1	3
Purified Water USP	--- ^a	--- ^a	--- ^a
Total Granule Weight	176	176	176
Capsule Fill			
Monohydrate Granules	176	176	176
Microcrystalline Cellulose	24.2	24.2	24.2
Crospovidone	16.5	16.5	16.5
Silicon Dioxide	2.2	2.2	2.2
Magnesium Stearate	1.1	1.1	1.1
Capsule Fill Weight	220	220	220
Capsule Shell			
Hard Gelatin Capsule, No. 2 Blue Opaque ^b	60	60	60
Total Filled Capsule Weight	280	280	280
a: Evaporates during the manufacturing process			
b: Contains 0.8867% FD&C Blue #2, 1.4393% Titanium Dioxide, and qs 100% gelatin.			

Formulation 3 capsules were manufactured in a manner similar to Formulation 2 via wet granulation using a fluidized bed, drying, milling, blending, and encapsulation.

EXAMPLES

Example 1 – Study to evaluate the color stability of individual excipients with Compound I

The color stability of individual excipients in combination with Compound I were explored in the following three experiments detailed below.

Experiment A - 60 °C Incubation

Vials without caps containing either Compound I with an excipient (mixed well) or excipient alone were placed in a 60°C oven for 6 hours. The weight of each component in the vials examined is detailed in Table 5.

Table 5.

Sample	Compound I (mg)	SLS (mg)	Poloxamer (mg)	Lactose (mg)	Avicel (mg)	PVP (mg)	Crospovidone (mg)
A1	90.3	91.3					
A2	91.2		90.3				
A3	90.7			91.3			
A4	91.4				90.4		
A5	90.2					90.8	
A6	91.1						91.0
A7	90.9						
A8		92.0					
A9			91.4				
A10				90.3			
A11					90.4		
A12							
A13							90.7

After 6 hours at 60°C, the vials were removed, caps placed on the vials, and a visual observation recorded. The visual observation for each sample is summarized below in Table 6.

Table 6.

Sample	Visual observation
A1	White to slight off white powder
A2	Off white liquid then solidified at room temperature (RT)
A3	White to off white powder
A4	White powder
A5	White powder
A6	White to slight off white
A7	White to slight off white
A8	White powder
A9	Clear liquid, solidified at RT.
A10	White powder
A11	Off white to white powder
A12	White powder
A13	White / off white powder

50

Experiment B - 70°C Incubation

Vials without caps containing either Compound I with an excipient (mixed well) or excipient alone were placed in a 70°C oven for 6 hours. The weight of each component in the vials examined is detailed in Table 7.

Table 7.

Sample	Compound I (mg)	SLS (mg)	Poloxamer (mg)	Lactose (mg)	Avicel (mg)	PVP (mg)	Crospovidone (mg)
A1	90.4	91.3					
A2	91.2		91.1				
A3	90.6			91.4			
A4	90.7				92.5		
A5	91.0					91.2	
A6	90.9						90.4
A7	91.1						
A8		91.3					
A9			90.2				
A10				92.1			
A11					90.4		
A12						91.3	
A13							92.5

After 6 hours at 70°C, the vials were removed, caps placed on the vials, and a visual observation recorded. The visual observation for each sample is summarized below in Table 8.

Table 8.

Sample	Visual observation
B1	White powder to slight off white
B2	Yellow liquid when first taken out of oven. Solidified at RT (turned off white to slight yellow)
B3	White powder
B4	White powder
B5	White powder
B6	White powder to slight off white
B7	White powder
B8	White powder
B9	Clear liquid - solidified at RT
B10	White powder
B11	White powder to slight off white
B12	White powder
B13	White powder to slight off white

Experiment C - 70°C Incubation (with water)

51

Vials with caps containing either Compound I with an excipient (mixed well) and water or excipient with water were placed in a 70°C oven for 6 hours. The weight of each component in the vials examined is detailed in Table 9.

Table 9.

Sample	Compound I (mg)	SLS (mg)	Poloxamer (mg)	Water (mg)	Total (mg)
C1	95.5			117.0	212.5
C2	91.3	90.6		219.3	401.2
C3	92.1		91.6	205.3	389.0
C4		94.0		152.5	246.5
C5			91.3	107.2	198.5

After 6 hours at about 70°C, the vials were removed and a visual observation recorded. The visual observation for each sample is summarized below in Table 10.

Table 10.

Sample	Visual observation
C1	White powder suspension
C2	White suspension
C3	White suspension
C4	Clear liquid (gel like)
C5	Clear liquid (gel like)

Based on the observations from Experiments A, B, and C, the wetting agent, poloxamer, was chosen for further exploration of color stability. Formulations containing either poloxamer or a different wetting agent, sodium laurel sulfate, were explored as detailed in Example 2 below.

Example 2 – Study to evaluate the color stability of formulations containing Compound I with poloxamer or sodium laurel sulfate

Capsules of various formulations containing Compound I with either poloxamer or SLS (as exemplified by Formulation A and B detailed in Table 3) were manufactured and assessed for color stability under inlet air temperatures of 50°C, 60°C, or 70°C. In brief, samples were taken during the manufacture of capsules using formulations containing Compound I and either 3% poloxamer, 8% poloxamer or 1.5% SLS. The samples were placed in amber glass bottles at various time points (2 min = initial sample after blending in fluid bed; 20 min =

52

sample taken after granulation solution completely added; 30 min = Loss on Drying (LOD) $\leq$ 4%; 100, 150 and 220 min = samples taken after LOD $\leq$ 4% reached and continued to dry). Each sample was hand screened through a 30 mesh screen, the screened sample was placed in a separate white plastic weigh dish and visually assessed for color description. The results of this experiment are summarized in Table 11 below.

Table 11.

Formulation	Wetting Agent	Inlet Air Temp	2 min	20 min	30 min	100 min	150 min	220 min
A	8% Poloxamer	60°C	+	+	+	+++	++++	++++
A	8% Poloxamer	50°C	+	+	+	++	+++	+++
B	1.5% SLS	70°C	+	+	+	+	+	N/A
A	3% Poloxamer	70°C	N/A	+	N/A	++++	N/A	N/A
Scale 0 = white + = slight off white ++ = off white +++ = slight yellow ++++ = yellow								

Capsules of Compound I containing SLS were found to have greater color stability than those containing poloxamer. In particular, the SLS formulation turned slight off white after the initial 2 min. blend and then remained color stable at later time points at an inlet air temperature of 70°C. In contrast, the poloxamer formulations turned slight yellow to yellow during the latter drying time points (100, 150, 220 min) at all inlet air temperatures.

Example 3 – Study to demonstrate the dissolution profiles of Formulations 1, 2, and 3

Aliquots of the granules for 10 mg capsules of Formulations 1, 2, and 3 detailed in Table 1, 2, and 4, respectively, were placed into capsules (without additional capsule fill) and their dissolution profile determined in accordance with the processes detailed below.

53

Formulations 1 and 2

The dissolution testing apparatus employed was a USP II apparatus Paddle Stirrer filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.2% SLS solution buffered with pH 7.4 sodium phosphate buffer. The dissolution tests were conducted at 37 °C $\pm$ 0.5 °C. The tests were carried out by stabilizing the dissolution medium at the test temperature with the paddle speed set at 75 RPM. Capsules were dropped into the dissolution medium with the paddles actuated. Periodically aliquot samples of the dissolution media were withdrawn and analyzed for Compound I content by UV spectroscopy at 293 nm for 1 capsules and by both UV spectroscopy at 293 nm and HPLC at 293 nm for 2 capsules (*i.e.*, at the following post-drop timepoints for analysis by UV spectroscopy: 15, 30, 45, and 60 min; and at the following post-drop timepoints for analysis by HPLC: 5, 15, 30, 45, and 60 min). The total amount of Compound I present in the dissolution media was calculated based on the UV and/or HPLC determination at 293 nm and reported as a percentage of the total amount of Compound I initially contained in the capsule dissolved into the dissolution media. The dissolution data for a representative sample of capsules prepared according to Formulation 1 or Formulation 2 are shown in Table 12 below. Specifically, 12 capsules of Formulation 1 and 12 capsules of Formulation 2 were analyzed by UV spectroscopy at 293 nm, while 6 capsules of Formulation 2 were analyzed by HPLC at 293 nm. Likewise, the dissolution profile for Formulation 1 and 2 capsules are illustrated graphically in Figure 1.

Formulation 3

The dissolution testing apparatus employed was a USP II apparatus Paddle Stirrer filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.5% SLS solution buffered with pH 6.8 sodium phosphate buffer. The dissolution tests were conducted at 37 °C $\pm$ 0.5 °C. The tests were carried out by stabilizing the dissolution medium at the test temperature with the paddle speed set at 75 RPM. Capsules were dropped into the dissolution medium with the paddles actuated. Periodically aliquot samples of the dissolution media were withdrawn and analyzed by HPLC at 293 nm for Compound I content (*i.e.*, at the following post-drop timepoints: 5, 15, 30, 45, and 60 min). The total amount of Compound I present in the dissolution media was calculated based on the HPLC

54

determination and reported as a percentage of the total amount of Compound I initially contained in the capsule dissolved into the dissolution media. The dissolution data for a representative sample of 12 Formulation 3 capsules are shown in Table 12 below. Likewise, the dissolution profile for Formulation 3 capsules is illustrated graphically in Figure 1.

Table 12.

Formulation 1 UV Analysis Post-Drop Time (min)	Average % Compound I Dissolved of Samples	% Compound I Dissolved of Individual Samples											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
15	84	83	83	82	84	80	80	86	89	89	86	82	83
30	95	94	93	94	96	92	92	100	99	101	98	93	93
45	98	93	93	93	96	92	93	105	10	105	102	96	97
60	95	92	92	92	95	91	91	98	99	100	99	92	94
Formulation 2 UV Analysis Post-Drop Time (min)	Average % Compound I Dissolved of Samples	% Compound I Dissolved of Individual Samples											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
15	92	92	92	92	91	92	93	94	94	94	92	92	90
30	96	95	95	95	94	96	97	98	98	98	96	96	94
45	96	95	96	95	94	94	96	98	98	98	97	95	94
60	95	95	95	94	94	93	95	97	97	97	96	94	93
Formulation 2 HPLC Analysis Post-Drop Time (min)	Average % Compound I Dissolved of Samples	% Compound I Dissolved of Individual Samples											
		1	2	3	4	5	6						
5	79	74	76	86	71	90	77						
15	95	96	95	95	93	95	94						
30	95	96	95	95	95	95	95						
45	94	95	93	95	94	95	94						
60	93	94	94	93	94	83	94						
Formulation 3 HPLC Analysis Post-Drop Time (min)	Average % Compound I Dissolved of Samples	% Compound I Dissolved of Individual Samples											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	83	84	87	43	87	85	87	86	84	87	88	87	85
15	99	98	99	99	98	97	101	98	98	100	101	99	97
30	100	100	10	101	10	98	102	99	99	101	101	100	99
45	100	100	10	100	99	98	102	99	98	101	101	99	99
60	99	99	99	99	98	97	101	98	98	100	100	98	99

The dissolution profiles of Formulations 1, 2, and 3 are suitable for immediate release. Of the three formulations examined, Formulation 3 dissolved more rapidly than either Formulation 1 or Formulation 2.

Example 4 - Clinical studies to demonstrate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of Compound I

The safety, tolerability, and pharmacokinetics of Compound I using capsules of Formulation 1 were examined in healthy adult male and female human subjects in the following clinical studies:

- (i) single-dose oral administration of 10, 50, 100, 150 (in combination with or without 300 μ g filgrastim (human G-CSF)), or 200 mg Compound I
- (ii) single-dose oral administration of 30 mg Compound I to fasted or fed subjects
- (iii) multiple-dose oral administration of 10, 30, or 50 mg Compound I

The mean plasma concentration following single-dose oral administration of 10, 50, 100, 150 (with or without 300 μ g filgrastim), or 200 mg Compound I is presented in Figure 2A (log-linear plot) and Figure 2B (linear-linear plot). Of note, the administration of 150 mg Compound I followed by administration of 300 μ g filgrastim did not alter the pharmacokinetic profile of Compound I. In addition, similar pharmacokinetic profiles were observed in the food-effect and multiple-dose studies (data not shown). That is, multiple peaks in the plasma concentration-time profiles were observed within 4 hours postdose in some subjects and there was a slight but consistent peak at 12 hours and 24 hours postdose.

Likewise, the mean pharmacokinetic parameters following single-dose oral administration of 10, 50, 100, 150 (with or without 300 μ g filgrastim), or 200 mg Compound I is summarized in Table 13 below. In addition, the mean pharmacokinetic parameters following single-dose oral administration of 30 mg Compound I to healthy subjects under fed and fasted conditions is also summarized in Table 13 below.

Table 13.

Dose Compound I (mg)	C _{max} (ng/mL) Mean	CV (%)	T _{max} (hr) Median	Range	T _f (hr) Mean	CV (%)
10	73.8	35	1	0.5-3	14	35
50	153	27	0.75	0.5-4	46	35
100	261	34	0.75	0.5-4	38	13
150	364	19	0.75	0.5-2	64	39
150 (+ Filgrastim)	292	29	0.75	0.5-2	58	38
200	416	50	0.625	0.5-1	52	43

30

30 (fasted)	147	7	0.75	0.5-4	40	27
30 (fed)	122	46	2	0.5-6	32.3	29
Dose	AUC (tf)		AUC(l)		t _{1/2}	
Compound I	(ng.hr/mL)		(ng.hr/mL)		(hr)	
(mg)	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)	Mean	CV (%)
10	162	12	NA ^a	NC	NA ^a	NC
50	665	19	768 ^b	16	15.8 ^b	31
100	827	23	878	24	11.8	29
150	1534	23	1641	21	16.7	43
150	1325	31	1378	29	13	37
(+ Filgrastim)						
200	1731	55	1808	53	11.3	33
30 (fasted)	484	28	563 ^c	23	20.8 ^c	40
30 (fed)	489	25	572 ^d	23	22.9 ^d	49

NA = not available; NC = could not be calculated (n < 3).

a: Terminal elimination phase could not be determined in all subjects in this group.

b: n = 4.

c: n = 10.

d: n = 7.

The relative bioavailability of Compound I following single-dose oral administration of 30 mg Compound I to healthy subjects under fed and fasted conditions is summarized in Table 14 below.

Table 14.

Compound I (mg)	Mean C _{max} (ng/ml)	Mean AUC(tf) (ng.hr/ml)	Ratio Estimate ^a (%)	90% Confidence Interval
30 (fasted)	147	484	82.9	60-115
30 (fed)	122	489	102	92-113

a: Percent ratio of the log-transformed mean values of treatment under fed relative to fasted conditions.

As reflected in the data above, there was no clinically meaningful effect of food on C_{max} or AUC (tf) values of Compound I. The confidence interval for subjects receiving Compound I under fed relative to fasted conditions met the 80% to 125% bioequivalence criteria for AUC(tf), but not for C_{max}. The mean C_{max} value for subjects receiving Compound I with food was 17% lower than that of subjects receiving Compound I alone. However, this difference was not clinically meaningful.

The mean pharmacokinetic parameters following multiple-dose oral administration of 10, 30, or 50 mg Compound I to healthy subjects is summarized in Table 15 below.

Table 15.

Dose Compound I (mg)	Day	Cmax (ng/mL)		Tmax (hr)		AUC (0-24 hr) (ng.hr/ml)	
		Mean	CV (%)	Median	Range	Mean	CV (%)
10	1	76	47	0.5	0.5-2	137	25
30		173	31	0.5	0.5-1.5	397	24
50		239	24	0.75	0.5-2	681	20
10	14	78.1	42	0.5	0.5-1	156	28
30		159	24	0.5	0.5-0.75	414	26
50		279	30	0.5	0.5-0.75	825	28
Dose Compound I (mg)	Day	t _{1/2} (hr)		R			
		Mean	CV (%)	Mean	CV (%)		
10	1	NC	NC	NA	NA		
30		NC	NC	NA	NA		
50		NC	NC	NA	NA		
10	14	NC	NC	1.14	9		
30		NC	NC	1.05	13		
50		13.8 ^a	46	1.21	17		

NA = not available; NC = could not be calculated (n < 3).

a: n = 7.

As reflected in the data from these studies, Compound I was rapidly absorbed. Median Tmax values ranged from 0.5 to 2 hours postdose. The mean terminal elimination t_{1/2} ranged from 11.3 to 22.9 hours. The terminal elimination phase of some subjects could not be determined mainly as a result of the secondary absorption peaks and the limits of quantitation of the bioanalytical assay. The mean effective half-lives, based on accumulation ratios, ranged from 6.94 to 11.0 hours and may be more reflective of the disposition of Compound I. The mean apparent total body clearance (CL/F) values ranged from 55.9 to 138 L/hr. The mean apparent volume of distribution (Vd/F) values ranged from 1469 to 2205 L.

Cmax and AUC increased in a dose-related, but not dose-proportional manner from 10 to 200 mg. The variability in the systemic exposure was low to moderate; coefficients of variation ranged from 19% to 50% and from 12% to 55% for Cmax and AUC, respectively.

Following multiple doses of Compound I, steady state was achieved by Day 11; Compound I C_{min} values were similar on Days 11 through 14. There was little to no accumulation of Compound I observed in plasma on Day 14; mean accumulation ratio (R) values ranged from 1.05 to 1.21 (see, Table 15).

Example 5 – Clinical study to demonstrate the relative bioavailability of Formulation 2 and Formulation 3

This clinical study was designed to demonstrate the relative bioavailability of Formulation 2 and Formulation 3. This study, illustrated schematically in Figure 3, is a two-part, randomized, open-label, crossover study in healthy male and female subjects.

Part 1 includes two periods with 16 subjects total crossed over to Treatments A and B as detailed below.

Treatment A: Single dose of Formulation 3, 10 mg capsule (fine granules).

Treatment B: Single dose of Formulation 2, 10 mg capsule

Each treatment was administered as a single dose on 4 separate occasions with a 96-hr washout period between each dose administered. Thus, each treatment period had a duration of 4 days. Each subject received Treatment A or Treatment B in the AM of Day 1. That is, one 10 mg capsule of Formulation 3 (Treatment A) or Formulation 2 (Treatment B), administered as a single oral dose with 240 ml of water. Serial blood samples for Compound I pharmacokinetic evaluation were collected pre-dose (0 hour), as well as 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose. Of note, the 96-hour sample from Part 1 Period 1 serves as the pre-dose sample for Part 1 Period 2.

The plasma concentration of Compound I for each blood sample collected is determined. An exemplary assay to determine the plasma concentration of Compound I follows. In brief, calibration standards, QC samples, study samples and zero standards (blanks with IS) are prepared by pipetting 500 μ L of the respective plasma sample and 25 μ L of the IS working solution (0.100 μ g/mL). Control blanks (plasma without IS) are prepared by pipetting 525 μ L of control plasma into a dilution tube. All samples are diluted with 200 μ L of a 10 mM ammonium acetate with 0.1% acetic acid solution.

59

Pre-wash extraction cartridge (Water Oasis, 1 m) with 1.0 mL of methanol and centrifuge for 3 min at 3000 rpm, followed by addition of 1.0 mL of 10mM ammonium acetate with 0.1% acetic acid. Centrifuge again for 3 minutes at 3000 rpm. Wash with 1.0 mL of 10 mM ammonium acetate with 0.1% acetic acid. Centrifuge for 5 min at 2000 rpm. Wash each cartridge with 1.0 mL of deionized water and centrifuge for 5 min at 2000 rpm. Elute compound with from the cartridge with 1.0 mL aliquots of methanol. Evaporate eluent to dryness at 40°C under gentle stream of air. Reconstitute the residue with 0.3 mL of 50:50, v:v% methanol:water solution into a 96 well assay plate. A 10 to 40-µL aliquot is injected into the LC-MS/MS system for analysis. A 5 to 10-µL aliquot is injected into the LC-MS/MS system for analysis.

The HPLC system employs a 4.6 x 50 mm (5 µm particle size) Luna Phenyl-Hexyl column with a flow rate of 1.0 mL/min of Mobile Phase A (0.1% formic acid in water) and Mobile Phase B (0.1% formic acid in acetonitrile) in a gradient step program to separate the analyte and IS from the bulk of the matrix components. The retention times of SCH 527123, and the IS are approximately 1.2 min. The analyte and IS are detected using an API 4000 triple quadrupole LC-MS/MS System equipped with a TurbolonSpray ionization source.

Using non-compartmental analysis, the plasma concentration of Compound I is used to derive the following pharmacokinetic parameters: C_{max}, T_{max}, and AUC(t_f) to determine the relative bioavailability of Formulation 2 with Formulation 3.

Part 2 includes two periods with 16 subjects total crossed over to Treatments C or D as detailed below.

Treatment C: Single dose of Formulation 3, 10 mg capsule (fine granules).

Treatment D: Single dose of Formulation 3, 10 mg capsule (coarse granules).

Even though Part 1, Treatment A and Part 2, Treatment C utilize the same Formulation, the subjects participating in Part 2 are not the same as those who participated in Part 1.



Each treatment is administered as a single-dose on 4 separate occasions with a 96-hr washout period between each dose administered. Thus, each treatment period has a duration of 4 days. Each subject receives a single dose of Treatment C or Treatment D in the AM of Day 1. That is, one 10 mg capsule of Formulation 3 fine granules (Treatment C) or Formulation 3 coarse granules (Treatment D), administered as a single oral dose with 240 ml of water. Serial blood samples for Compound I pharmacokinetic evaluation are collected pre-dose (0 hour), and 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, and 96 hours post-dose. The 96-hour sample from Part 2 Period 1 also serves as the pre-dose sample for Part 2 Period 2.

The plasma concentration of Compound I for each blood sample collected is determined. Using non-compartmental analysis, the plasma concentration of Compound I is used to derive the following pharmacokinetic parameters: C_{max}, T_{max}, and AUC(t_f) to determine the relative bioavailability of Formulation 3 fine granules with Formulation 3 coarse granules.

The inventors believe that Formulation 2 provides comparable bioavailability to Formulation 3. In addition, the inventors believe that capsules containing fine granules of Formulation 3 provide at least comparable bioavailability to capsules containing coarse granules of Formulation 3.

Example 6 – Clinical study to demonstrate the effect of Compound I in subjects with moderate to severe COPD

This clinical study was designed to demonstrate the effect of Compound I using capsules of Formulation 2 or Formulation 3 in subjects with moderate to severe COPD. This study, illustrated schematically in Figure 4, is a double-blind, placebo-controlled, randomized, two-part study in subjects with moderate to severe COPD.

Part 1 is a double-blind, placebo-controlled, randomized, rising-dose study consisting of four treatment groups enrolled in three cohorts (Figure 4A). The treatment period for each cohort is 12 weeks in duration. The target sample size

A

is 30 subjects per cohort with an Compound I to placebo ratio of 2:1 as illustrated in Table 15 below.

Table 15.

Cohort	Placebo	Compound I		
		3 mg	10 mg	30 mg
1	10	20	-	-
2	10	-	20	-
3	10	-	-	20

The safety and tolerability of three dose levels (*i.e.*, 3, 10, and 30 mg) of Compound I using capsules of Formulation 2 compared to placebo is based on adverse events, changes from Baseline for both absolute and percent sputum neutrophil counts, and peripheral blood neutrophil (PBN) counts. After completing the safety analyses for Part 1 for Cohorts 1-3, Part 2 is conducted as detailed below.

Part 2 is a double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel group study consisting of four treatment groups enrolled as one cohort (Figure 4B). The treatment period for Cohort 4 is 12 weeks in duration. The target sample size is 125 subjects per arm as illustrated in Table 16 below.

Table 16.

Cohort	Placebo	Compound I		
		3 mg	10 mg	30 mg
4	125	125	125	125

As in Part 1, the safety and tolerability of three dose levels (*i.e.*, 3, 10, and 30 mg) of Compound I using capsules of Formulation 3 compared to placebo is based on adverse events, changes from Baseline for both absolute and percent sputum neutrophil counts, as well as PBN counts. In addition, the effectiveness of these dose levels is based on the following criteria:

- changes from Baseline in pre-bronchodilator forced expiratory volume in first second (FEV1) and changes from Baseline in the daily AM/PM of the sum of the individual symptoms of sputum production, cough, and dyspnea score (SCDS), both as longitudinal averages over the 12-week treatment period

- changes from Baseline at each visit or interval in post-bronchodilator FEV1, forced expiratory flow during the middle half of the forced vital capacity (FEF25%-75%), FVC, functional residual capacity (FRC), COPD exacerbations, individual symptom scores, SCDS, and individual, as well as total, domains of Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Safety data are tabulated from the pooled study population, and include adverse events, laboratory results including PBN counts, and results of pulmonary function tests.

Efficacy analyses are based solely on data collected from Part 2, Cohort 4 wherein the primary efficacy parameters measured are changes from Baseline in FEV1 and changes from Baseline in SCDS, both examined as longitudinal averages over the 12-week treatment period. Estimates of treatment effects on changes from Baseline in all of the continuous efficacy parameters are derived from the primary analysis of variance (ANOVA) mixed-effects longitudinal model. The fixed-effects are treatment (four levels) and time. Random effects are the intercept and slope over time, for each subject. The primary analysis is based on two comparisons of the high dose vs. placebo (one for each efficacy parameter). The Hochberg method for multiplicity adjustment for the two coprimary parameters is applied to ensure that the overall error rate across parameters does not exceed 4.9%. To protect the overall error rate at 4.9% with respect to doses, a stepdown procedure is applied. Specifically, if the high dose is significantly better than placebo for only one of the two primary parameters under the Hochberg adjustment, the middle dose is compared to placebo for this same endpoint at $\alpha = 4.9\%$, and then if significant, the low dose is compared to placebo for this same endpoint at $\alpha = 4.9\%$. If, on the other hand, the high dose is significantly better than placebo for both primary endpoints, the middle dose is compared to placebo for both primary endpoints under the Hochberg adjustment. Finally, the stepdown procedure from the middle to the low dose is analogous to that described above for the high to the middle dose stepdown procedure.

63

Confidence intervals (CIs) are determined from the estimates derived from these models for the differences between each Compound I dose group and placebo. Assessments are made at each visit/weekly interval as well as at the endpoint (last observation carried forward) of treatment. The by-visit/interval analysis model extracts sources of variation due to treatment.

Proportions of subjects with exacerbations are assessed (analyzed by a Cochran-Mantel-Haenszel model), and if sufficient numbers of events are observed, time to first exacerbation (analyzed by logrank test which includes treatment in the model), and per-subject, per-year exacerbation rates (analyzed by Wilcoxon rank-sum test).

Note that all analyses are based on all randomized subjects with both Baseline and at least some post-Baseline data. Since subjects receive their first dose at the study center and diary data are collected daily, very few (if any) subjects are expected not to be included in the analyses; subjects with partial missing data are, specifically, included in these analyses. The choice of the primary model, a longitudinal analysis, ensures that such subjects with partial data can be analyzed. Supportive analyses are performed for the primary parameters to assess the potential impact of missing data.

The inventors believe that Compound I provides a reduction in sputum neutrophil and peripheral blood neutrophils, thereby improving symptoms, pulmonary function, quality of life, and sputum production in subjects with moderate to severe COPD. Compound I is thus useful for preventing or delaying the progression of COPD, and subsequent deterioration of pulmonary function.

Example 7 – Clinical study to demonstrate the effect of Compound I in subjects with severe neutrophilic asthma

This clinical study was designed to demonstrate the effect of Compound I using capsules of Formulation 3 in subjects with severe neutrophilic asthma. This study, illustrated schematically in Figure 5, is a randomized, double-blind, placebo-controlled study in subjects with severe neutrophilic asthma.

cd

This study follows an adaptive design to assess the following three objectives:

Step 1: Proof of Activity (POA), to demonstrate that Compound I can reduce sputum neutrophils in subjects with severe neutrophilic asthma.

Step 2: Proof of Concept (POC), to demonstrate that Compound I is effective in reducing the number of asthma exacerbations in subjects with severe asthma.

Step 3: Dose-Range Finder (DRF), to determine dose response based on the reduction in asthma exacerbations.

Step 1 and Step 2 of the study enrolls approximately 140 subjects who are treated with 30 mg Compound I or placebo for a total of 12 weeks. Once approximately 60 subjects have completed 2 weeks of treatment, the safety of the drug as well as POA of Compound I is evaluated. A clinically significant change in sputum neutrophils, *i.e.*, reduction of 25% from Baseline through 2 weeks of treatment with Compound I compared to placebo, demonstrates POA (Step 1).

Once approximately 140 subjects have completed 12 weeks of treatment, safety and POC (efficacy) of Compound I is evaluated. A trend in the reduction of asthma exacerbations with Compound I compared to placebo demonstrates POC (Step 2).

The DRF segment of the study (Step 3) begins wherein subjects in the 30 mg Compound I and placebo treatment groups continue while two additional dose arms are introduced. Two out of the following three once daily (QD) doses: 3 mg, 10 mg, or 50 mg Compound I, are selected as the two additional dose arms based on the evaluation of subjects in the 30 mg Compound I treatment group. Safety is assessed after approximately 30 subjects have completed 2 weeks of treatment in DRF. Variables include the effect on sputum neutrophils, PBNs, adverse events (AEs) and other safety data. Approximately 90 subjects are enrolled in each of the new treatment groups and 20 subjects in the 30 mg Compound I and placebo groups.



Primary Efficacy Endpoint: The primary efficacy endpoint is the asthma exacerbation status ('yes' for presence of an exacerbation, 'no' for absence) during the 12-week treatment period.

A mild asthma exacerbation is defined as fulfillment of at least one of the following criteria:

- Two consecutive days, based on 24-hour diary data:
 - Any night with awakenings due to asthma.
 - Morning peak expiratory flow (PEF) 20% or more below Baseline (average of AM PEF during the 2-week Run-In Period).
 - As-needed rescue medication involving the use of two inhalations or more (above Baseline) within 24-hours (Baseline value established as the average 24-hour as-needed rescue medication used during the Run-In Period).

A severe asthma exacerbation is defined as fulfillment of at least one of the following criteria:

- Any study visit with a 20% drop (from Baseline) in post-bronchodilator FEV1.
- An exacerbation requiring a hospital or emergency room visit.
- A change in medication requiring the use or increase of systemic steroids.

Secondary Efficacy Endpoints: Secondary efficacy endpoints are changes from Baseline in the daily AM/PM asthma symptoms, FEV1, PEF, overall quality-of-life (QOL), reduction in sputum neutrophils, and time to first exacerbation.

Statistical Methods: The statistical model, for the change from Baseline in sputum neutrophils, is a one-way analysis of variance (ANOVA) with treatment as the factor. Confidence intervals of 95% are based on the least square means from the ANOVA. The statistical analysis used for the primary efficacy variable of the asthma exacerbation status is based on the chisquare test. In addition, time to the first asthma exacerbation is analyzed using the logrank test. POA is tested at $\alpha=0.10$, two-tailed. DRF is tested at $\alpha=0.05$, two-tailed. A stepdown

16

approach is used: comparison to placebo is made first for the highest dose of Compound I, then if significant, for the middle dose, and finally, if both are significant, for the lowest dose.

The inventors believe that Compound I provides a reduction in asthma exacerbation thereby improving daily AM/PM asthma symptoms, FEV1, PEF, overall quality of life, and sputum production and time to first exacerbation in subjects with severe neutrophilic asthma. Compound I is thus useful for treating neutrophilic asthma.

Example 8 – Clinical study to demonstrate the effect of Compound I in subjects with severe psoriasis

This clinical study was designed to demonstrate the effect of Compound I using capsules of Formulation 2 in subjects with severe psoriasis. This study, illustrated schematically in Figure 6A, was designed as a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in subjects with moderate to severe psoriasis.

In Part 1, 21 subjects are randomized to either 50 mg Compound I once daily or matched placebo in a 2:1 ratio. Each treatment is administered for 28 days. After twelve patients have completed dosing, a determination is made on the progression of the study as outlined in Figure 6B. At either interim or final analysis, if $\geq 50\%$ of patients receiving Compound I have a 50% decrease in PASI, and no subjects in the placebo group have a 50% decrease in PASI, Part 2 of the study commences.

In Part 2, 15 subjects are randomized to one of two doses of Compound I each of which is less than 50 mg once daily or matched placebo in either a 2:2:1 ratio or 1:1:1 ratio. The dose levels of Compound I selected are based on the safety and activity results of Part 1.

Clinical Assessment: At Screening, Baseline, and Days 1, 8, 15, 29, 36, and 57 the clinical psoriasis activity (PASI and physician global assessment) is determined for each patient.

Pharmacodynamic Assessment: At Baseline and Day 29, the following evaluations are made for each of the treatment groups:

- immunohistochemistry of psoriatic plaque for the staining of CD66b CD50, Cathepsin G, and CD3+, CD4+, CD8+ leukocytes
- determination of mRNA expression of Gro- α , IL-8, and CXCR2 in the psoriatic plaque and peripheral blood
- plasma chemokine concentrations including Gro- α and IL-8
- blood microarray analysis

Pharmacokinetic Assessment: Blood samples are obtained during each outpatient visit and the plasma concentration of Compound I determined. The trough concentration (C_{min}) of Compound I is assessed to verify subject compliance.

An exemplary assay to determine the plasma concentration of Compound I follows. In brief, calibration standards, quality control samples, study samples and zero standards (blanks with investigational samples (IS)) are prepared by pipetting 200 μ L of the respective plasma sample and 25 μ L of the IS working solution (0.500 μ g/mL IS in blank plasma) into a dilution tube. Control blanks (plasma without IS) are prepared by pipetting 225 μ L of control plasma into a dilution tube. All samples are diluted with 200 μ L of a 10 mM ammonium acetate with 0.1% acetic acid solution.

Following preparation, the samples are loaded onto a 96-well Varian Polaris C18 extraction plate that has been conditioned with 450 μ L of methanol and then with 450 μ L of 10mM ammonium acetate with 0.1% acetic acid. The SPE plate is then washed with 450 μ L of 10mM ammonium acetate with 0.1% acetic acid, and 450 μ L of methanol/water (5:95, v:v%). The analytes and IS are eluted from the SPE plate with two 100- μ L aliquots of methanol/water (50:50, v:v%) into a 96 well assay plate. A 10 to 40- μ L aliquot is injected into the LC-MS/MS system for analysis.

The HPLC system employed a 4.6 x 50 mm (5 μ m particle size) Phenomenex Phenylhexyl column with a flow rate of 1.00 mL/min of Mobile Phase A (0.1% formic acid in water) and Mobile Phase B (0.1% formic acid in acetonitrile) in a gradient step program to separate the analyte and IS from the bulk of the matrix components. The retention times of Compound I, and the IS are approximately 1.6 min. The analyte and IS are detected using an API 4000 triple quadrupole LC-MS/MS System equipped with a TurbolonSpray ionization source.

Safety Assessment: Blood samples for clinical laboratory tests, vital signs and ECGs are obtained at specified times for safety evaluation. Subjects are observed and questioned on visit days for the possible occurrence of adverse events (AEs). Additionally, the subject records the occurrence of AEs during outpatient days on their diary cards.

Efficacy Analyses: The primary efficacy endpoint is the response defined as a $\geq 50\%$ decrease from baseline in the PASI at the end of 28 days of treatment as well as PGA. The data for the secondary endpoints detailed below are listed and summarized by treatment group using descriptive statistics. Specifically,

- percent reduction on Day 28 relative to baseline of psoriatic plaque cellularity, with subpopulation analysis of neutrophils (CD50, Cathepsin G) and T-lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+)
- change from baseline in mRNA expression of Gro- α , IL-8, and CXCR2 in the psoriatic plaque and peripheral blood
- change from baseline in plasma chemokine concentrations including Gro- α and IL-8

Safety Analysis: Clinical safety laboratories, vitals, and ECGs are summarized using descriptive statistics. Adverse events are tabulated by treatment groups. ECGs are summarized descriptively by day and time for each treatment group. All other safety parameters are listed.

The inventors believe that Compound I provides a reduction in PASI in subjects with severe psoriasis. Compound I is thus useful for treating psoriasis.



The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

Various publications are cited herein, the disclosures of which are incorporated by reference in their entireties.



What is claimed:

1. A composition comprising Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient which provides release of at least about 83% Compound I in 5 minutes when tested using a USP II Paddle Stirrer apparatus filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.5% sodium lauryl sulfate solution buffered with pH 6.8 sodium phosphate buffer at 37°C ±0.5 °C with the paddle speed set at 75 RPM.
2. The composition of Claim 1, which provides release of at least about 99% Compound I in 15 minutes.
3. The composition of Claim 1, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), or one or more disintegrant(s).
4. The composition of Claim 1, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s).
5. The composition of Claim 1, wherein the composition is color stable as assessed by comparing the color of a first sample taken after blending Compound I, one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s) in a fluid bed with a second sample taken after loss on drying ≤ 4% reached under an inlet air temperature of 70°C and the second sample is continued to dry under the inlet air temperature of 70°C for at least 80 minutes.
6. The composition of Claim 3, wherein one or more wetting agent(s) is present at about 0.1-8% (w/w).
7. The composition of Claim 3, wherein one or more wetting agent(s) is sodium laurel sulfate present in a ratio of sodium laurel sulfate to Compound I of about 1 to 10.



8. The composition of Claim 3, wherein one or more wetting agent(s) is sodium laurel sulfate present in a range of about 0.1% to about 5% (w/w), optionally, about 0.1% to about 2% (w/w), optionally about 1.5% (w/w).
9. A composition comprising Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient, which provides release of at least about 92% Compound I in 15 minutes when tested using a USP II Paddle Stirrer filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.2% SLS solution buffered with pH 7.4 sodium phosphate buffer at 37 °C $\pm$ 0.5 °C with the paddle speed set at 75 RPM.
10. The composition of Claim 9, which provides release of at least about 96% Compound I in 30 minutes.
11. The composition of Claim 9, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), or one or more disintegrant(s).
12. The composition of Claim 9, wherein at least one pharmaceutically acceptable excipient is one or more wetting agent(s), one or more binder(s), one or more diluent(s), and one or more disintegrant(s).
13. The composition of Claim 11, wherein one or more wetting agent(s) is poloxamer present in a ratio of poloxamer to Compound I of between about 0.3:1 to about 1.2:1, optionally about 1.2 to 1.
14. The composition of Claims 3 or 11, wherein one or more binder(s) is present at about 0.1% to about 20% (w/w).
15. The composition of Claims 3 or 11, wherein one or more binder(s) is povidone present in a ratio of povidone to Compound I of between about 0.18:1 to about 1.8:1, optionally about 0.66 to 1.

16. The composition of Claim 3 or 11, wherein one or more binder(s) is povidone present at about 0.3% to about 5% (w/w), optionally about 2% to about 3% (w/w).
17. The composition of Claim 3 or 11 wherein one or more diluent(s) is present at about 10% to about 90% (w/w).
18. The composition of Claim 17, wherein one or more diluent(s) is microcrystalline cellulose and lactose.
19. The composition of Claim 3 or 11, wherein one or more disintegrant(s) is present at about 2% to about 30% (w/w).
20. The composition of Claim 19, wherein one or more disintegrant(s) is crospovidone.
21. The composition of Claim 3 or 11, further comprising one or more glidant(s).
22. The composition of Claim 21, wherein one or more glidant(s) is present at about 0.1% to about 5% (w/w).
23. The composition of Claim 21, wherein one or more glidant(s) is silicon dioxide.
24. The composition of Claim 3 or 11, further comprising one or more lubricant(s).
25. The composition of Claim 24, wherein one or more lubricant(s) is present at about 0.2% to about 5% (w/w).
26. The composition of Claim 1 or 9, wherein, at least one pharmaceutically acceptable excipient is a wetting agent, a binder, a diluent, or a disintegrant, or any combination of two or more thereof.

27. A composition comprising the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Compound I	10
Lactose Monohydrate	108.02
Microcrystalline Cellulose	35.2
Crospovidone	16.5
Povidone	5.28
Sodium Lauryl Sulfate	1

28. The composition of Claim 27, further comprising the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Microcrystalline Cellulose	24.2
Crospovidone	16.5

29. The composition of Claim 27, further comprising the following components:

Components	mg per unit dose of composition
Silicon Dioxide	2.2
Magnesium Stearate	1.1

30. The composition of Claim 1 or 9, which exhibits a mean AUC of Compound I between about 484 ng.hr/ml and about 489 ng.hr/ml following a single-dose oral administration of 30 mg Compound I to a human.

31. The composition of Claim 1 or 9, which exhibits a mean C_{max} of Compound I between about 122 ng/ml and about 147 ng/ml following a single-dose oral administration of 30 mg Compound I to a human.

32. The composition of Claim 1 or 9, which exhibits a median T_{max} of Compound I between about 0.5 and about 2 hours following oral administration to a human.

33. Use of a composition comprising a therapeutically effective amount of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for treating an inflammatory disorder in a patient suffering



therefrom wherein the therapeutically effective amount of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is about 3 mg to about 200 mg per day, optionally about 3 mg to about 50 mg per day.

34. The use of Claim 33, wherein the therapeutically effective amount of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is orally administered in a unit dosage form containing about 3 mg, about 10 mg, or about 30 mg of Compound I or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35. Use of the composition of Claim 1 or 9, for the manufacture of a medicament for treating an inflammatory disorder selected from acute inflammatory pain, arthritis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), psoriasis, and asthma.

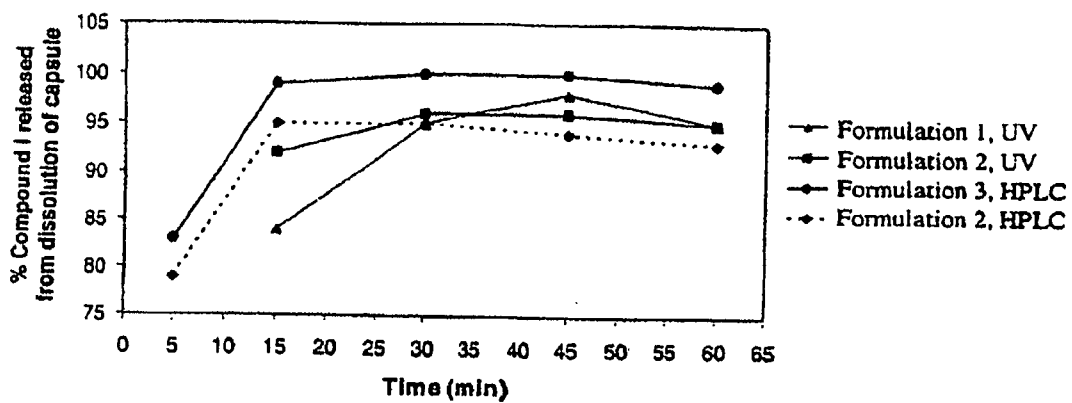


Figure 1

76

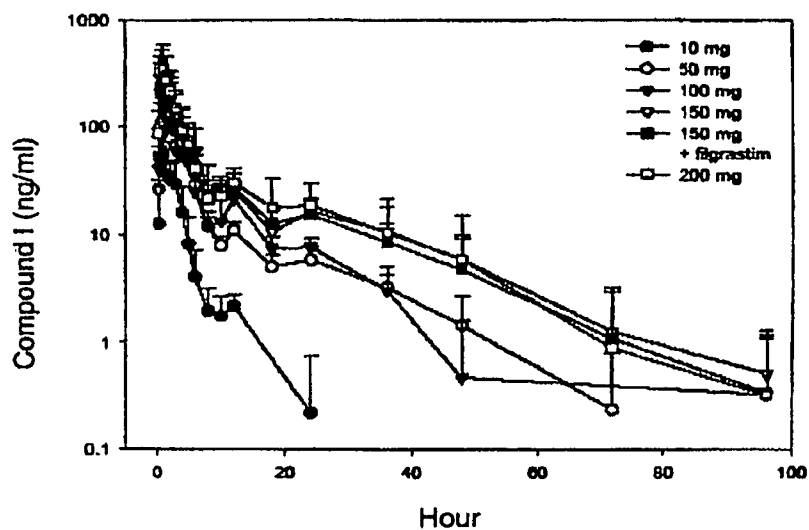


Figure 2A

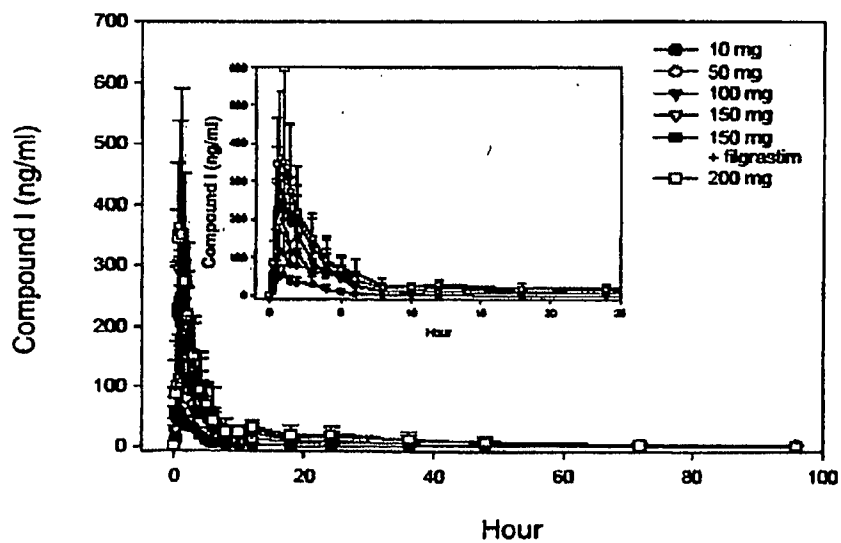


Figure 2B

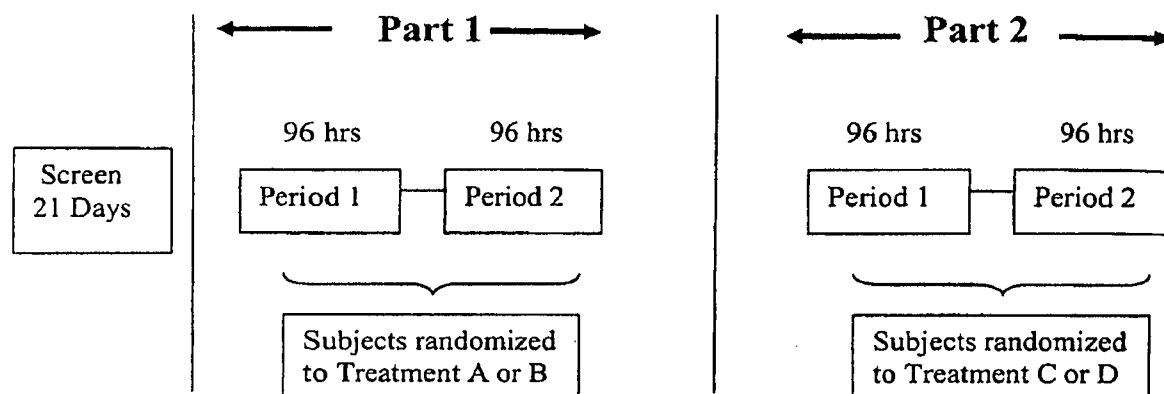


Figure 3

Part 1

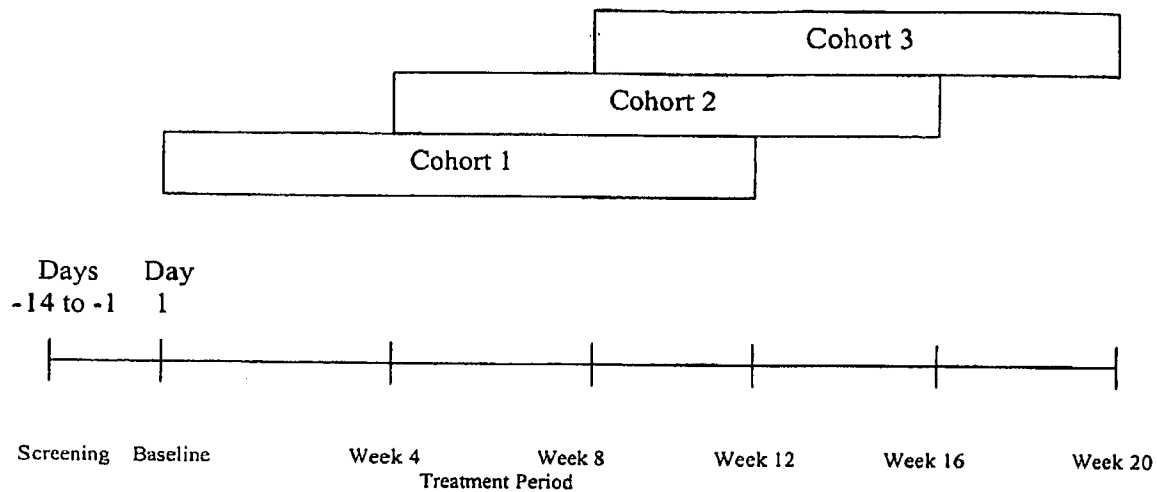


Figure 4A

Part 2

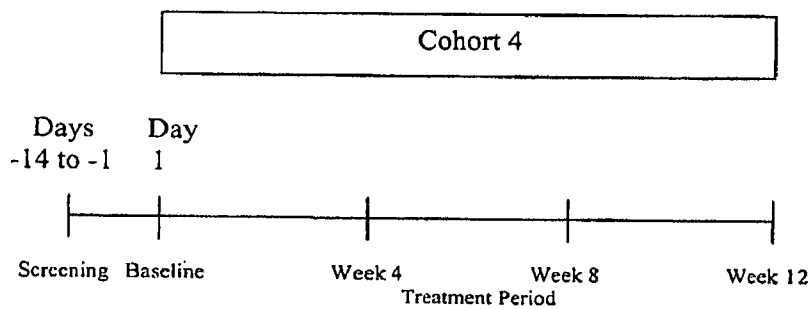


Figure 4B

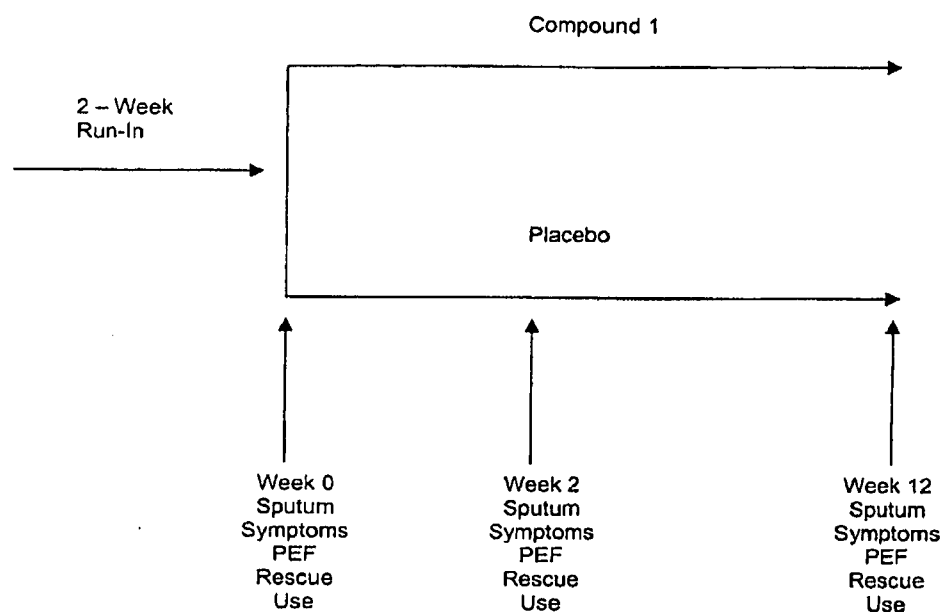


Figure 5A

1-2

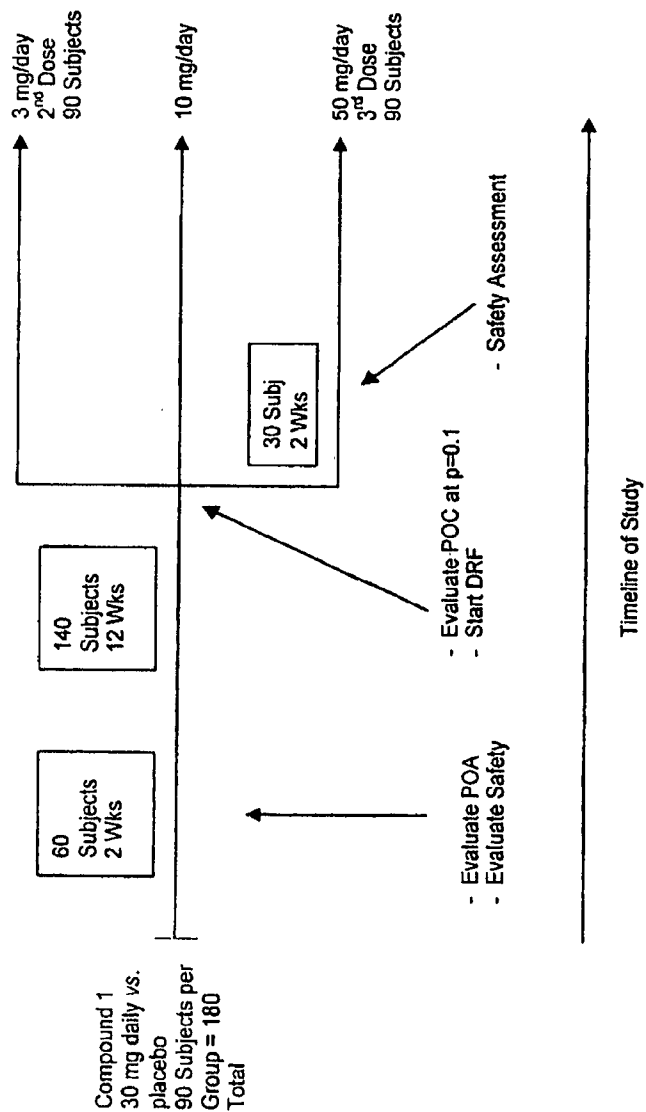


Figure 5B

61

7/8

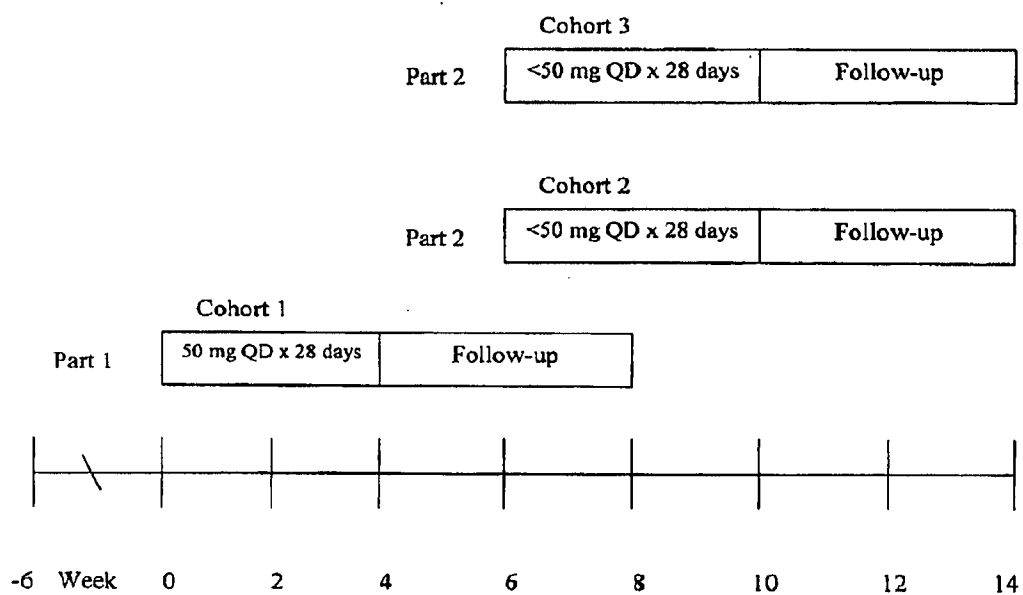
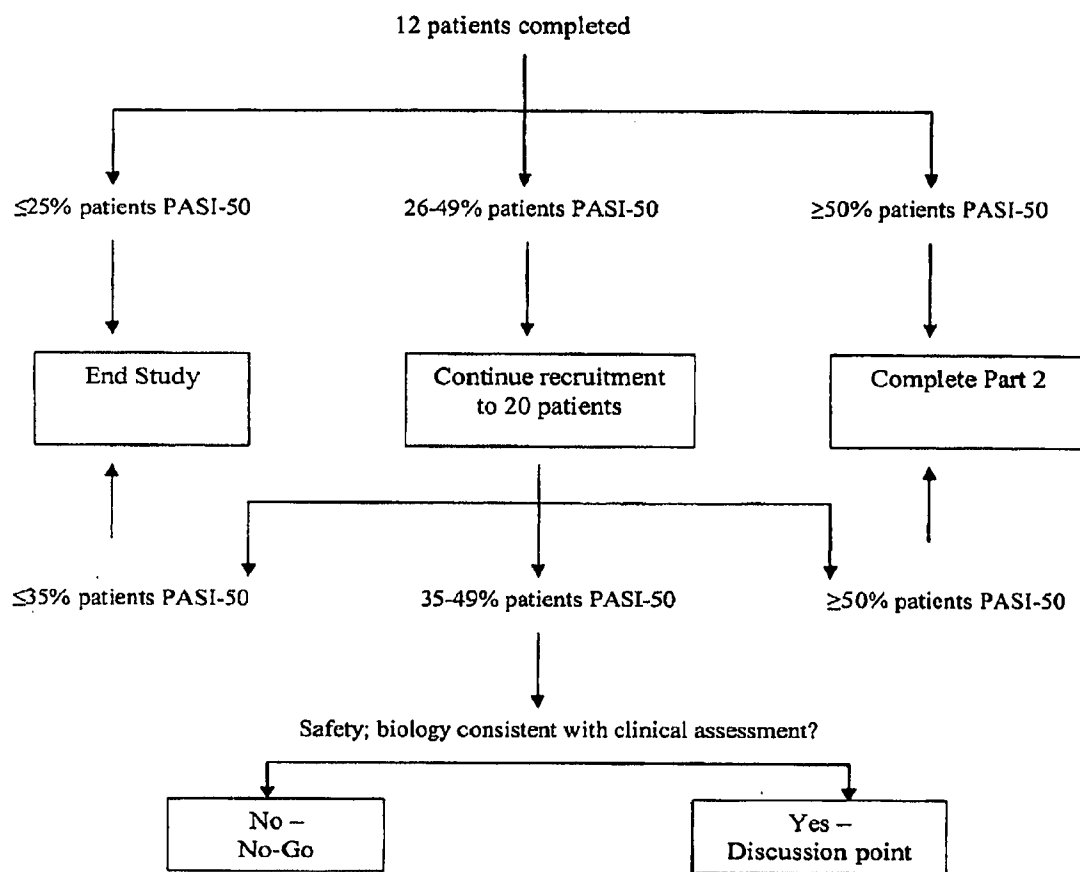


Figure 6A



assumes no placebo subjects reach PASI-50

Figure 6B

FORMULACIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE UN
ANTAGONISTA SELECTIVO DEL CXCR2 O CXCR1 O AMBOS CXCR1 Y
CXCR2 Y METODOS DE UTILIZACION DE LOS MISMOS PARA TRATAR
TRASTORNOS INFLAMATORIOS

5

CAMPO DEL INVENTO

El presente invento proporciona composiciones así como también kits y métodos basados en un antagonista selectivo del CXCR1 o CXCR2 o ambos CXCR1 y CXCR2 que son útiles para tratar trastornos inflamatorios (ej., dolor inflamatorio agudo, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD *por su sigla en ingles*), soriasis, asma (incluyendo asma neutrofílica)).

FUNDAMENTO DEL INVENTO

Leucocitos polimorfonucleares (PMN), granulocitos predominantemente neutrofílicos, son los leucocitos más numerosos y son las primeras células reclutadas a un sitio de inflamación, después de lo cual éstas liberan proteasas, especies reactivas del oxígeno, y mediadores inflamatorios potentes. Las quimiocinas con el motivo ELRCXC son los principales mediadores de quimiotaxis neutrofílica y comparten dos receptores diferentes, CXCR1 y CXCR2. De manera que un antagonista selectivo de cualquiera o ambos CXCR1 y CXCR2 podría ser de utilidad para tratar trastornos inflamatorios sin efectos secundarios adversos asociados con las terapias actuales.

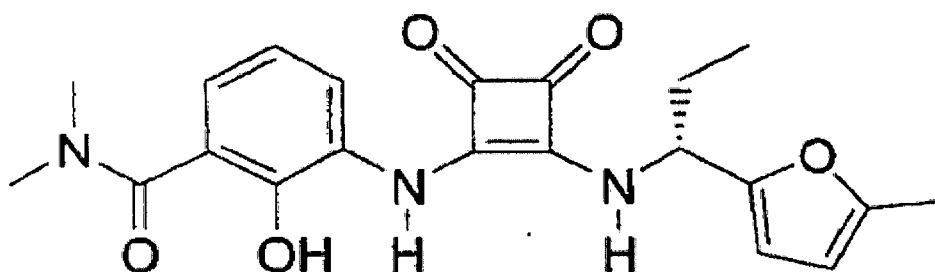
Existe la necesidad de composiciones de un antagonista selectivo de cualquiera o ambos CXCR1 y CXCR2. Por ejemplo, las composiciones que se puedan ser sujetas a procesamiento a gran escala y tienen ciertas características deseables incluyendo un perfil de disolución de liberación inmediata así como también estabilidad de color.

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona composiciones con base en un antagonista selectivo de CXCR2 así como también kits y métodos utilizando el mismo, útiles para el tratamiento de un trastorno inflamatorio. El presente invento también proporciona composiciones con base en un antagonista selectivo de ambos CXCR1 y CXCR2 así como también kits y

métodos que utilizan el mismo para tratar un trastorno inflamatorio. Generalmente, el uso de un antagonista selectivo del CXCR1 o CXCR2 o ambos CXCR1 y CXCR2 reducirá los efectos secundarios adversos asociados con antagonistas no selectivos de CXCR1 y/o CXCR2. Notablemente, se proporcionan composiciones que pueden ser sujetas a procesamiento a gran escala y tienen ciertas características incluyendo un perfil de disolución favorable así como también estabilidad de color.

En realizaciones preferidas, el antagonista selectivo del CXCR1 o CXCR2 o ambos CXCR1 y CXCR2 es 2- hidroxí- N,N- dimetil- 3- [[2- [[1(R)- 5- metil- 2- furanil)propil]amino]- 3,4- dioxo- 1- ciclobuten- 1- il]amino]benzamida, conocida en la presente como Compuesto 1, representado por la siguiente estructura química:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el Compuesto I es un monohidrato. En una realización, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una cantidad terapéuticamente efectiva que selectivamente antagoniza CXCR2. En una realización preferida, una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I que selectivamente antagoniza CXCR2 está en el rango entre 3 mg y 50 mg por día aproximadamente. En otra realización, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una cantidad terapéuticamente efectiva que selectivamente antagoniza ambos CXCR1 y CXCR2.

En realizaciones preferidas, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto I se prepara a partir de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable seleccionada del grupo que consta de ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidrobromico, ácido clorhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido místico, ácido

nítrico, ácido pamóico, ácido pantoténico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartático, y ácido p- tolueno sulfónico.

El presente invento proporciona una composición que comprende un antagonista selectivo de CXCR2 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El presente invento también proporciona una composición que comprende un antagonista selectivo de ambos CXCR1 y CXCR2 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el antagonista selectivo de ambos CXCR1 y CXCR2 es el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El presente invento proporciona una composición que comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable el cual proporciona liberación de al menos 83% del compuesto aproximadamente en 5 minutos cuando se prueba utilizando un aparato Agitador de Paleta USPII llenado con 900 mL de medio de disolución que consta de solución de laurilsulfato sódico al 0.5% amortiguada con amortiguador de fosfato de sodio pH 6.8 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con la velocidad de paleta fijada en 75 rpm. Preferiblemente, la composición proporciona liberación de al menos 99% del Compuesto I en 15 minutos.

En una realización, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, uno o más desintegrantes. En otra realización, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, y uno o más desintegrantes. En aún otra realización, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente humectante, un aglomerante, un diluyente, o un desintegrante, o cualquier combinación de dos o más de los mismos.

En una realización, la composición es de color estable como se evaluó al comparar el color de una primera muestra tomada después de mezclar el Compuesto I, uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, y uno o más desintegrantes en un lecho fluido con una segunda muestra tomada después de una pérdida al secar $\leq 4\%$ logrado bajo una temperatura de aire de entrada de 70°C y la segunda muestra continua secándose bajo la temperatura de aire de entrada de 70°C durante por lo menos 80 minutos.

86

En una realización de la composición, uno o más agentes humectantes están presentes a 0.1- 8% por peso. En una realización, uno o más agentes humectantes es lauril sulfato de sodio presente en una proporción de lauril sulfato de sodio a Compuesto I de 1 a 10 aproximadamente. En una realización, uno o más agentes humectantes es lauril sulfato de sodio presente en un rango entre 0.1% y 5% aproximadamente por peso.

Preferiblemente, uno o más agentes humectantes es lauril sulfato de sodio presente en un rango entre 0.1% y 2% por peso aproximadamente; más preferiblemente al menos 1.5% por peso.

El presente invento también proporciona una composición que comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual proporciona liberación de al menos 92% del Compuesto I en 15 minutos cuando se prueba utilizando un Agitador de Paleta USPII llenado con 900 mL de medio de disolución constando de solución SLS al 0.2% amortiguada con amortiguador de fosfato de sodio a pH 7.4 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con velocidad de paleta fijada en 75 rpm. Preferiblemente, la composición proporciona liberación de al menos 96% del Compuesto I aproximadamente en 30 minutos.

En una realización, el menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, o uno o más desintegrantes. En otra realización, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, o uno o más desintegrantes. En aún otra realización, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente humectante, un aglomerante, un diluyente, o un desintegrante, o cualquier combinación de dos o más de los mismos.

En una realización de la composición, uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, o uno o más desintegrantes están mezclados en un lecho fluido. En una realización, uno o más agentes humectantes es Poloxámero presente en una proporción de Poloxámero a Compuesto I de entre 0.3:1 a 1.2:1 aproximadamente. Preferiblemente, la proporción de Poloxámero al Compuesto I es 1.2 a 1 aproximadamente. En una realización, uno o más agentes humectantes es Poloxámero presente a 0.1- 8% aproximadamente por peso.

En una realización, uno o más aglomerantes están presentes entre 0.1% y 20% por peso aproximadamente. En una realización preferida, uno o más aglomerantes es povidona presente a una proporción de povidona al Compuesto I de entre 0.18:1 a 1.8:1 aproximadamente. En otra realización preferida, la proporción de povidona al Compuesto I es 0.66 a 1 aproximadamente. En una realización, uno o más aglomerantes es povidona presente entre 0.3% y 5% por peso aproximadamente. En una realización, uno o más aglomerantes es povidona presente entre 2% y 3% aproximadamente por peso.

En una realización, la composición es estable durante al menos 6 meses a 40°C/75% de humedad relativa (HR) cuando se empaca en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). Preferiblemente, la composición es estable durante al menos 18 meses a 25°C/60% de HR cuando se empaca en botellas de polietileno de alta densidad.

En una realización, uno o más aglomerantes es almidón pregelatinizado presente entre 0.1% y 20% aproximadamente por peso. En una realización, el almidón pregelatinizado está presente a una proporción de almidón pregelatinizado a Compuesto I de entre 0.2:1 y 1.2:1 aproximadamente. En otra realización preferida, el almidón pregelatinizado está presente entre 6% y 7% aproximadamente por peso.

En una realización, uno o más diluyentes están presentes entre 10% y 90% aproximadamente por peso. En una realización preferida, uno o más diluyentes es celulosa microcristalina y lactosa.

En una realización, uno o más desintegrantes están presentes entre 2% y 30% aproximadamente por peso. En una realización preferida, uno o más desintegrantes es crospovidona.

En una realización, la composición además comprende uno o más glidantes. En una realización preferida, uno o más glidantes están presente entre 0.1% y 5% aproximadamente por peso. En una realización preferida, uno o más glidantes es dióxido de silicio.

En una realización, la composición además comprende uno o más lubricantes. Preferiblemente, uno o más lubricantes están presentes entre 0.2% y 5% aproximadamente por peso. En una realización preferida, uno o más lubricantes es estearato de magnesio.

El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	3
Monohidrato de Lactosa	115.72
Celulosa Microcristalina	35.2
Crospovidona	16.5
Povidona	5.28
Lauril sulfato de sodio	0.3

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Celulosa Microcristalina	24.2
Crospovidona	16.5

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	2.2
Estearato de magnesio	1.1

5

El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	10
Monohidrato de Lactosa	108.02
Celulosa Microcristalina	35.2
Crospovidona	16.5
Povidona	5.28
Lauril sulfato de sodio	1

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Celulosa Microcristalina	24.2
Crospovidona	16.5

10

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
-------------	--------------------------------------

Dióxido de silicio	2.2
Estearato de magnesio	1.1

49

El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	30
Monohidrato de Lactosa	86.02
Celulosa Microcristalina	35.2
Crospovidona	16.5
Povidona	5.28
Lauril sulfato de sodio	3

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Celulosa Microcristalina	24.2
Crospovidona	16.5

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	2.2
Estearato de magnesio	1.1

El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	1
Monohidrato de Lactosa	5.64
Celulosa Microcristalina	2.8

Crospovidona	2.8
Poloxámero 188	1.2
Povidona	0.66
Dióxido de silicio	0.1

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Monohidrato de lactosa	50.6
Celulosa Microcristalina	120
Crospovidona	12.2

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	2
Estearato de magnesio	1

5

El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	10
Monohidrato de Lactosa	56.4
Celulosa Microcristalina	28
Crospovidona	28
Poloxámero 188	12
povidona	6.6
Dióxido de silicio	1

En una realización, la composición además comprende los siguientes
10 componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
-------------	--------------------------------------

Monohidrato de lactosa	58
Celulosa Microcristalina	8
Crospovidona	10

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	1
Estearato de magnesio	1

5 El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	10
Monohidrato de Lactosa	57.5
Celulosa Microcristalina	28.8
Crospovidona	28
Almidón Pregelantizado	12
Poloxámero 188	12

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Celulosa Microcristalina	28.8
Crospovidona	8
Almidón Pregelantizado	12

10 En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	2
Estearato de magnesio	1

El presente invento también proporciona una composición que comprende los siguientes componentes

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	50
Monohidrato de Lactosa	55.3
Celulosa Microcristalina	25.1
Crospovidona	32.5
Almidón Pregelantizado	15
Poloxámero 188	15

5 En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Celulosa Microcristalina	25.1
Crospovidona	12.5
Almidón Pregelantizado	15

En una realización, la composición además comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	3
Estearato de magnesio	1.5

10 En una realización, la composición exhibe una AUC media de Compuesto I entre 484 ng.hr/ml y 489 ng.hr/ml después de una administración oral de dosis única de 30 mg del Compuesto I a un humano. En una realización, la composición exhibe Cmax media de Compuesto I entre 122 ng/ml y 147 ng/ml aproximadamente después de una administración oral de dosis única de 30 mg del Compuesto I a un humano. En una realización, la composición exhibe una Tmax media del Compuesto I entre 0.5 y 2 horas

15 aproximadamente después de administración oral a un humano.

En una realización preferida, el presente invento proporciona kits que comprenden:

- un recipiente con una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista selectivo del CXCR1 y CXCR2 o ambos CXCR1 y CXCR2;
- instrucciones para utilizar para tratar un trastorno inflamatorio.

En una realización del kit, el antagonista selectivo de ambos CXCR1 y CXCR2 es el compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, En otra realización del kit, el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una forma de dosificación unitaria que contiene 3 mg, 10 mg, o aproximadamente 30 mg del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El presente invento también proporciona métodos para tratar un trastorno inflamatorio en un paciente comprendiendo la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones descritas en la presente. En realizaciones preferidas, el trastorno inflamatorio se selecciona a partir de dolor inflamatorio, artritis, COPD, soriasis, y asma. En una realización preferida, el desorden inflamatorio es COPD. En otra realización preferida, el desorden inflamatorio es soriasis. En aún otra realización preferida, el trastorno inflamatorio es asma. En aún otra realización preferida, el trastorno inflamatorio es asma neutrofílica.

En una realización, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está entre 3 mg y 200 mg aproximadamente por día. En otra realización, la cantidad terapéuticamente efectiva de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está entre 3 mg y 50 mg aproximadamente del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por día. En aun otra realización, la cantidad terapéuticamente efectiva de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra de manera oral en una forma de dosificación unitaria conteniendo 3 mg, 10 mg, o 30 mg aproximadamente de Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

BREVE DESCRIPCION DE LAS ILUSTRACIONES

La Figura 1 ilustra el porcentaje de Compuesto I liberado a partir de la disolución de formulaciones de gránulos 1, 2 y 3 colocadas en cápsulas vs. tiempo. Ver Ejemplo 3, para detalles.

La Figura 2 ilustra la concentración de plasma media del Compuesto I (en la forma de cápsulas que contienen la Formulación 1) después de una dosis oral única de 10, 50, 100, 150 (sola o coadministrada con filgrastim (G-CSF humano)) ó 200 mg del Compuesto I a sujetos saludables. En particular, la Figura 2A ilustra una gráfica logarítmica- lineal y la

5 Figura 2B ilustra una gráfica lineal- lineal. Notablemente, las barras de error representan desviación estándar de ± 1 . Ver Ejemplo 4, para detalles.

La Figura 3 ilustra un diagrama esquemático del estudio clínico diseñado para demostrar la biodisponibilidad relativa de la Formulación 2 y Formulación 3 con base en un estudio doble, aleatorio, cruzado de rotulo abierto en sujetos saludables.

10 La Figura 4 ilustra un diagrama esquemático de un estudio clínico diseñado para demostrar el efecto del Compuesto I en sujetos con COPD de moderada a severa. En particular, la Figura 4A y 4B ilustran la Parte 1 (involucrando grupos 1- 3) y Parte 2 (involucrando Grupo 4), respectivamente, de este estudio clínico.

La Figura 5 ilustra un diagrama esquemático de un estudio clínico diseñado para demostrar el efecto del Compuesto I en sujetos con asma neutrofilica severa. En particular, la Figura 5A ilustra los Pasos 1 y 2 de este estudio; la Figura 5B ilustra los Pasos 1- 3 de este estudio.

La Figura 6 ilustra un diagrama esquemático de un estudio clínico diseñado para demostrar el efecto del Compuesto I en sujetos con soriasis severa. En particular, la Figura

20 6a ilustra las Partes 1 y 2; la Figura 6B ilustra la progresión de este estudio.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

Como se utilizan en la presente, los siguientes términos tendrán las definiciones establecidas a continuación.

25 Como se utiliza en la presente, la frase “agonista selectivo de CXCR2” se refiere a un agente que inhibe la señalización CXCR2 con una potencia mayor de 10 veces que una o más quimiocinas. De manera similar, la frase “agonista selectivo de ambos CXCR1 y CXCR2” se refiere a un agente que inhibe señalización CXCR1 y CXCR2 con una potencia mayor a 10 veces aproximadamente que una o más quimiocinas.

30 El compuesto I es un antagonista dual reversible, no competitivo, potente, altamente selectivo de CXCR1 humano ($K_d=4$ nM) y CXCR2 humano ($K_d=0.05$ nM) con base en

análisis *in Vitro* extensivos utilizando receptores clonados, membranas neutrofilicas y neutrófilos intactos. El Compuesto I administrado de manera oral bloquea efectivamente el reclutamiento de neutrófilos hacia los pulmones de monos, ratas y ratones y hacia las cavidades pleurales de ratas y ratones en respuesta a diversos retos incluyendo LPS, pentóxido de vanadio, antígeno e irritación mecánica. El Compuesto I se compara muy favorablemente con NSAIDs en su capacidad para inhibir edema de pata inducida por carragenina en ratas. El tratamiento prolongado con el Compuesto I bloquea la producción de mucina pulmonar en ratas y ratones así como también los cambios histológicos en articulaciones artríticas de ratas. Este perfil de actividad del Compuesto I indica su utilidad como una tratamiento efectivo novedoso para trastornos inflamatorios. WO 02/083624 describe este compuesto (como Ejemplos 360.31 y 405), proceso para fabricar el mismo, así como también el tratamiento de enfermedades relacionadas con quimiocinas y cáncer utilizando el mismo. Igualmente, WO 03/080053 describe el tratamiento de enfermedades relacionadas con quimiocinas utilizando este compuesto. WO 2004/094398 describe un proceso novedoso para preparar este compuesto y WO 2005/075447 describe formas polimórficas I- IV de este compuesto así como también procesos para preparar las mismas. En una realización, la forma polimórfica III es preferida. En otra realización, la forma polimórfica IV es preferida.

Como se utiliza en la presente, la frase “cantidad terapéuticamente efectiva” con respecto a un antagonista selectivo del CXCR1 y CXCR2 o ambos CXCR1 y CXCR2 se refiere a una cantidad que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo del trastorno inflamatorio citado (ej., dolor inflamatorio agudo, artritis, COPD, soriasis, asma (incluyendo asma neutrofilica)).

Como se utiliza en la presente la frase “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal no tóxica preparada a partir de un ácido o base farmacéuticamente aceptable (incluyendo ácidos o bases inorgánicas, o ácidos o bases orgánicas). Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son clorhídrico, hidrobromico, hidroyódico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar por ejemplo a partir de clases alifáticas, aromáticas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucorónico, maléico, furóico, glutámico, benzóico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamóico),

metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, bencenosulfónico, esteárico, sulfanílico, algénico, y galacturónico. Ejemplos de tales bases inorgánicas incluyen sales metálicas hechas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y zinc. Bases orgánicas apropiadas se pueden seleccionar, por ejemplo, a partir de N,N- dibenciletilenodiamina, 5 cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumaina (N- metilgulcaina), lisina, y procaina. Como se utiliza en la presente, la frase “trastorno inflamatorio” se refiere a un trastorno inflamatorio que involucra señalización vía CXCR1 y/o CXCR2. En realizaciones más preferidas, las composiciones, kits, y métodos del invento se utilizan para tratar dolor inflamatorio agudo, artritis, COPD, soriasis, y asma (incluyendo asma 10 neutrofílica).

Como se utiliza en la presente, el termino “tratar” se utiliza para significar mitigar o aliviar un trastorno inflamatorio (ej., dolor inflamatorio agudo, artritis, COPD, soriasis, asma (incluyendo asma neutrofílica)) en un mamífero tal como un humano.

15 Como se utiliza en la presente el término “cápsula” se refiere a un recipiente especial o envoltura hecho de celulosa de metilo, alcoholes polivinílicos, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para sostener o contener una composición comprendiendo una composición del presente invento y un vehículo. Existen cápsulas en gel de cascarón suave y cápsulas en gel de cascarón duro. En contraste a cápsulas en gel de cascarón suave, las cápsulas en gel de cascarón duro típicamente son hechas de mezclas de hueso de resistencia 20 relativamente alta y gelatinas de piel porcina. La cápsula misma puede contener pequeñas cantidades de tintes, agentes opacadores, plasticizadores, y preservativos.

25 Como se utiliza en la presente el término “tableta” se refiere a una tableta oralmente desintegrable que contiene una composición que comprende una composición del presente invento y un vehiculo con diluyente apropiado. La tableta se puede preparar mediante compresión suave de mezclas o granulaciones o mediante liofilización.

Como se utiliza en la presente la frase “gel oral” se refiere a una composición que comprende una composición del presente invento y un vehículo disperso o solubilizado en una matriz semi- sólida hidrofílica.

30 Como se utiliza en la presente la frase “película consumible de manera oral” se refiere a una composición que comprende una composición del presente invento y un vehiculo de película comestible.

Como se utiliza en la presente la frase “polvos para constitución” se refiere a mezclas de polvos que contienen una composición comprendiendo una composición del presente invento y un vehículo con diluyentes apropiados los cuales se pueden suspender en agua o jugos.

5 Como se utiliza en la presente el término “diluyente” se refiere a una sustancia que usualmente compone la porción principal de la composición. Diluyentes apropiados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol, y solbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz, y papa; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede estar en el rango entre 10% y 90% aproximadamente
10 por peso de la composición total, preferiblemente entre 25% y 90% aproximadamente por peso, más preferiblemente entre 25% y 80% aproximadamente, más preferiblemente entre 30% y 80% aproximadamente por peso, aún más preferiblemente entre 65% y 80% por peso.

15 Como se utiliza en la presente el término “desintegrante” se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosificación para ayudar a separar (desintegrar) y liberar los agentes medicinales. Desintegrantes apropiados incluyen almidones; almidones modificados “solubles en agua fría” tal como almidón de carboximetilo de sodio; gomas naturales y sintéticas tales como algarroba, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tal como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas
20 microcristalinas entrecruzadas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; mezclas efervescentes; y super- desintegrantes tales como glicolato de almidón de sodio, crospovidona, y sodio de croscarmelosa. La cantidad de desintegrante en la formulación puede estar en el rango entre 2 y 30% por peso aproximadamente de la composición, preferiblemente entre 4 y 22%
25 aproximadamente por peso, más preferiblemente entre 4% y 17% aproximadamente por peso, aún más preferiblemente entre 4% y 15% aproximadamente por peso.

30 Como se utiliza en la presente el término “aglomerante” se refiere a una sustancia que une o “pega” polvos juntos y los hace cohesivos mediante la formación de gránulos, sirviendo así como el “adhesivo” en la composición. Los aglomerantes agregan fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o agente de volumen. Aglomerantes apropiados incluyen azúcares tales como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa,

incluyendo almidón pregelatinizado; gomas naturales tales como acacia, gelatina, y tragacanto; derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato de sodio, y alginato de calcio de amonio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidina; y orgánicos tales como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglomerante en la composición puede estar en el rango entre 0.1% y 20% aproximadamente por peso de la composición, preferiblemente entre 0.3% y 10% aproximadamente por peso, más preferiblemente entre 0.3% y 5% aproximadamente por peso, aún más preferiblemente entre 0.3% y 3% aproximadamente por peso.

Como se utiliza en la presente el término “lubricante” se refiere a una sustancia agregada a la composición para permitir a los gránulos, etc. después de haber sido comprimidos, liberarse del molde o troquel reduciendo fricción o desgaste. Lubricantes apropiados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de alto punto de fusión; y lubricantes solubles en agua tal como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, glicoles de polietileno, y d’l- leucina. Los lubricantes usualmente se agregan en el último paso antes de la compresión, puesto que éstos deben estar presentes sobre las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de tabletas. La cantidad de lubricante en la composición pueden estar en el rango entre 0.2% y 5% aproximadamente por peso de la composición, preferiblemente entre 0.5% y 2% aproximadamente, más preferiblemente entre 0.3% y 1.5% por peso.

Como se utiliza en la presente el término “glidante” se refiere a una sustancia que evita aglutinación y mejora las características de flujo de granulaciones, de manera que el flujo es liso y uniforme. Glidantes apropiados incluyen dióxido de silicio y talco. La cantidad de glidante en la composición puede estar en el rango entre 0.1% y 5% aproximadamente por peso de la composición total, preferiblemente entre 0.5% y 2% por peso aproximadamente.

Como se utiliza en la presente la frase “agente humectante” se refiere a una sustancia que permite a la composición ser humectada al reducir su tensión de superficie. Los agentes humectantes pueden ser aniónicos, catiónicos, o no-iónicos. Agentes apropiados humectantes incluyen docusato de sodio, cera emulsificante BP, monooleato de

glicerilo auto- emulsificante, lauril sulfato de sodio, cloruro de bencetonio, cetrimida, incompatibilidad con lauril sulfato de sodio, actividad de clorhexidina, ceras emulsificantes, butilparabeno, cera emulsificante USP, etilparabeno, monooleato de glicerilo, metilparabeno, éteres de alquilo de polioxietileno, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitan de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, polisorbato 80, propilparabeno, ácido sórbico, ésteres de sorbitan, y citrato de trietilo. La cantidad de agente humectante puede variar entre 0.1% y 8% aproximadamente por peso de la composición, más preferiblemente entre 0.1% y 5% aproximadamente por peso de la composición, aún más preferiblemente entre 0.1% y 1% aproximadamente.

En una realización, las composiciones y kits del presente invento son para administración oral. Para preparaciones orales, un vehículo farmacéuticamente aceptable (el cual incluye diluyentes, excipientes, o materiales vehículo) también está presente en la composición. El vehículo es apropiadamente seleccionado con respecto a la forma de administración pretendida, es decir, cápsulas orales (cualquiera llenadas con sólidos, llenadas con semi- sólidos (gel), o llenadas con líquido), polvos para constitución, geles orales, tableta oralmente desintegrable, películas oralmente consumibles, elixires, jarabes, suspensiones, y similares, y consistentes con prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en la forma de cápsulas, los agentes farmacéuticamente activos se pueden combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral, tal como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, alcohol etílico (formas líquidas), y similares. Además, cuando se desea o necesita, los aglomerantes, lubricantes, desintegrantes, desinfectantes y agentes colorantes apropiados también se pueden incorporar en la mezcla. Aglomerantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, glicol de polietileno, y ceras. Lubricantes apropiados incluyen ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Desintegrantes apropiados incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar, y similares. Desinfectantes apropiados incluyen cloruro de benzalconio y similares. Agentes endulzantes y saborizantes y preservativos también se pueden incluir donde sea apropiado.

100

Adicionalmente, las composiciones y kits del presente invento se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de tasa controlada de cualquier uno o más agentes farmacéuticamente activos para optimizar los efectos terapéuticos. Composiciones apropiadas para liberación sostenida incluyen cápsulas laminadas (ej., conteniendo capas de tasas de desintegración variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los agentes medicinales) que están formadas en cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

En otra realización, las composiciones y kits del presente invento son para administración parenteral, por ejemplo, administración intravenosa, intratumoral, subcutánea, o intramuscular.

Por lo tanto, para preparar una solución acuosa para inyección parenteral, es posible utilizar un co- solvente, ej., un alcohol tal como etanol o un glicol tal como glicol de polietileno o glicol de propileno, o glicerina, y opcionalmente, un surfactante hidrofílico tal como Tween® 80. Se puede preparar una solución aceitosa inyectable de manera intramuscular, ej., mediante solubilización del principio activo con un triglicérido o un éster de glicerol. El vehículo sustancialmente no acuoso (excipiente) puede ser cualquier sustancia que sea biocompatible y líquida o suficientemente suave a temperatura corporal. El vehículo usualmente es hidrofóbico y comúnmente orgánico, ej., un aceite o grasa de origen o derivación vegetal, animal, mineral o sintético. Preferiblemente, pero no necesariamente, el vehículo incluye al menos una fracción química de la clase que tipifica compuestos “grasos”, ej., ácidos grasos, alcoholes, ésteres, etc, es decir, una cadena de hidrocarbonos, enlaces de ésteres, o ambos. Ácidos “grasos” en este contexto incluyen ácidos acético, propiónico y butírico, hasta ácidos orgánicos de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 30 o más átomos de carbono.

Preferiblemente, el vehículo no es miscible en agua y/o soluble en las sustancias comúnmente conocidas como solventes grasos. El vehículo puede corresponder a un producto de reacción tal como un compuesto o compuestos “grasos” con un compuesto hidroxilo, ej., un alcohol mono- hídrico, di- hídrico, trihídrico u otro alcohol polihídrico, ej., glicerol, propanodiol, alcohol laurílico, glicol de polietileno o propileno, etc. Estos compuestos incluyen las vitaminas solubles en agua, ej., tocoferoles y sus ésteres, ej.,

10

acetatos algunas veces producidos para estabilizar los tocoferoles. Algunas veces, por razones económicas, el vehiculo preferiblemente puede comprender un aceite vegetal natural no modificado tal como aceite de ajonjolí, aceite de soya, aceite de cacahuete, aceite de palma, o una grasa no modificada. Alternativamente el aceite o grasa vegetal se puede

5 modificar mediante hidrogenación u otro medio químico el cual es compatible con el presente invento. También se prevé el uso apropiado de sustancias hidrofóbicas preparadas mediante medios sintéticos.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para administración parenteral se pueden formular con un amortiguador apropiado, ej., Tris- HCl, acetato o fosfato tal como

10 amortiguador de fosfato de sodio dibásico/fosfato de sodio monobásico, y excipientes farmacéuticamente aceptables (ej., sacarosa), vehículos (ej., albúmina sérica humana), agentes de toxicidad (ej., NaCl), preservativos (ej., timerosol, cresol o benilalcohol), y surfactantes (ej., Tween o polisorabatos) en agua estéril para inyección.

Jeringas típicas apropiadas comprende un tubito pre- llenado fijado a una jeringa

15 tipo esfero tal como NOVOLET Novo Pen disponible en Novo Nordisk, así como también jeringas tipo esfero las cuales permiten fácil auto- inyección por el usuario. Otros sistemas de jeringas incluyen una jeringa tipo esfero que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo liofilizado en un compartimiento separado.

Generalmente, la cantidad de antagonista selectivo de uno u otro o ambos CXCR1 y

20 CXCR2 a ser administrado se decide sobre una base de caso por caso por el médico a cargo. Como una pauta, la medida del trastorno inflamatorio, el peso del cuerpo, y la edad del paciente se considerarán, entre otros factores, cuando se establece una dosis apropiada.

Composiciones de ejemplo del Compuesto I se detallan a continuación en las Tablas 1- 4. Las cápsulas de la Formulación 1 que contienen el Compuesto I se describen en

25 detalle en la Tabla 1.

Tabla 1.

Componentes	Cantidad por cápsula (mg)	
	Cápsula de Compuesto I de 10 mg	Cápsula de Compuesto I de 50 mg
Compuesto I	10	50
Monohidrato de lactosa	57.5	55.3
Celulosa microcristalina	28.8	25.1

102

Crospovidona	28	32.5
Almidón pregelatinizado	12	15
Poloxámero 188	12	15
Agua purificada USP	--- ^a	--- ^a
Peso Total de Gránulos	124.3	162.9
Relleno de Cápsulas		
Gránulos de monohidrato	124.3	162.9
Celulosa microcristalina	28.8	25.1
Crospovidona	8	15
Almidón Pregelatinizado	12	15
Dióxido de silicio	2	3
Estearato de Magnesio	1	1.5
Peso de Relleno de Cápsula	176	220
Cubierta de Cápsula		
Cápsula en gel de cascarón duro, No. 2 Azul Opaco ^b	60	--
Cápsula en gel, No. 1 Azul Opaco ^c	--	75
Peso Total de Cápsula Llena	236	295
a: Se evapora durante el proceso de fabricación b: Contiene Azul #2 FD&C al 0.8867%, Dióxido de Titanio al 1.4393%, y gelatina qs al 100%. C: contiene Azul #1 FD&C al 0.8867%, dióxido de Titanio al 1.4393%, y gelatina qs al 100%.		

Las cápsulas de la formulación 1 se fabricaron a través de granulación en húmedo utilizando un proceso de mezclado de bajo corte, secado, trituration, mezclado, y encapsulación en cápsulas en gel de cascarón duro. Estas cápsulas fueron encontradas como estables durante al menos 6 meses a 40°C/75% de humedad relativa (HR), y durante al menos 18 meses a 25°C/60% de HR cuando se empacaron en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE).

Sin embargo, la Formulación 1 no podía estar sujeta a procesamiento a gran escala debido al proceso de mezclado de bajo corte el cual no es práctico para procesamiento a gran escala. Con el fin de facilitar escalar el proceso utilizando el método de granulación en húmedo, el proceso de mezclado de bajo corte se reemplazó por un proceso de lecho fluidizado. Sin embargo, este cambio en la fabricación, también requirió una modificación

103

en la formulación puesto que el almidón pregelatinizado, el aglomerante utilizado en la Formulación 1, es incompatible con el proceso de lecho fluidizado adoptado. Por lo tanto, se requirió otro aglomerante compatible tanto con el proceso de lecho fluidizado como con el Compuesto I. Subsiguientemente se identificó la povidona como un aglomerante apropiado y se empleó en lugar de almidón pregelatinizado a una concentración totalmente diferente. La Formulación 2 conteniendo el Compuesto I así como también povidona se describen en detalle en la Tabla 2.

Tabla 2.

Componentes	Cantidad por cápsula (mg)	
	Cápsula de Compuesto I de 1 mg	Cápsula de Compuesto I de 10 mg
Gránulos Monohidrato		
Compuesto I	1	10
Monohidrato de lactosa	5.64	56.4
Celulosa microcristalina	2.8	28
Crospovidona	2.8	28
Poloxámero 188	1.2	12
Povidona	0.66	6.6
Dióxido de silicio	0.1	1
Agua purificada USP	--- ^a	--- ^a
Peso Total de Gránulos	14.2	142
Relleno de Cápsulas		
Gránulos de monohidrato	14.2	142
Monohidrato de lactosa	50.6	58
Celulosa microcristalina	120	8
Crospovidona	12.2	10
Dióxido de silicio	2	1
Estearato de Magnesio	1	1
Peso de Relleno de Cápsula	200	200
Cubierta de Cápsula		
Cápsula en gel de cascarón duro, No. 2 Azul Opaco ^b	60	60
Peso Total de Cápsula Llena	260	280
a: Se evapora durante el proceso de fabricación		
b: Contiene Azul #2 FD&C al 0.8867%, Dióxido de Titanio al 1.4393%, y gelatina qs al 100%.		

Las cápsulas de la formulación 2 se fabricaron a través de granulación en húmedo utilizando un lecho fluidizado, secado, tritución, mezclado y encapsulación en cápsulas en gel de cascarón duro. Aunque factibles para procesamiento a gran escala, se encontró que las cápsulas de la Formulación 2 se decoloran durante la fabricación.

Para proporcionar formulaciones que sean tanto factibles para procesamiento a gran escala mediante granulación en húmedo como que resulten en un producto de color más estable, la estabilidad de color de los excipientes individuales en combinación con el Compuesto I se exploró como se describe en detalle en el Ejemplo 1 a continuación. Con base en los resultados de estos análisis, se desarrollaron otras formulaciones que emplearon una concentración diferente del agente humectante Poloxámero (es decir, 3% u 8%) o un agente humectante totalmente diferentes, lauril sulfato sódico (SLS) a una concentración totalmente diferente (es decir, 1.5%). Formulaciones de ejemplo que utilizan Poloxámero o SLS se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3.

Componentes	Cantidad por cápsula (mg)	
	Formulación A	Formulación B
Compuesto I (polimorfo Forma III) micronizado	30	30
Monohidrato de Lactosa NF	80.9	129
Celulosa Microcristalina NF (Avicel PH 102)	13.4	129
Crospovidona NF	15.7	10
Povidona K29/32	7.4	8
Poloxámero 188 NF	12.8	-----
SLS	----	3
Total	160	200 mg

La estabilidad de color de las formulación utilizando Poloxámero o SLS se exploró como se describe en detalle en el Ejemplo 2 a continuación. Con base en la estabilidad de color aumentada de la Formulación B de ejemplo la cual emplea SLS como un humectante húmedo a 1.5% en cambio de Poloxámero ya sea a 3% o 8%, se desarrolló la Formulación

3 conteniendo el Compuesto I y SLS. La Formulación 3 se describe en detalle en la Tabla 4.

Tabla 4

5

Cantidad por cápsula (mg)			
Componentes	Cápsula de Compuesto I de 3 mg	Cápsula de Compuesto I de 10 mg	Cápsula de Compuesto I de 30 mg
Compuesto I	3	10	30
Monohidrato de lactosa	115.72	108.02	86.02
Celulosa microcristalina	35.2	35.2	35.2
Crospovidona	16.5	16.5	16.5
Povidona	5.28	5.28	5.28
Lauril sulfato de sodio	0.3	1	3
Agua purificada USP	---- ^a	---- ^a	---- ^a
Peso Total de Gránulos	176	176	176
Relleno de Cápsulas			
Gránulos de monohidrato	176	176	176
Celulosa microcristalina	24.2	24.2	24.2
Crospovidona	16.5	16.5	16.5
Dióxido de silicio	2.2	2.2	2.2
Estearato de Magnesio	1.1	1.1	1.1
Peso de Relleno de Cápsula	220	220	220
Cubierta de Cápsula			
Cápsula en gel de cascarón duro, No. 2 Azul Opaco ^b	60	60	60
Peso Total de Cápsula Llena	280	280	280
a: Se evapora durante el proceso de fabricación			
b: Contiene Azul #2 FD&C al 0.8867%, Dióxido de Titanio al 1.4393%, y gelatina qs al 100%.			

Las cápsulas de la formulación 3 se fabricaron en una forma similar a la Formulación 2 a través de granulación en húmedo utilizando un lecho fluidizado, secado, trituración, mezclado, y encapsulación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1- Estudio para evaluar la estabilidad de color de excipientes individuales con el Compuesto I

- 5 Se exploró la estabilidad de color de excipientes individuales en combinación con el Compuesto I en los siguientes tres experimentos descritos en detalle a continuación.

Experimento A – Incubación a 60°C

- 10 Tubitos sin tapas conteniendo ya sea Compuesto I con un excipiente (mezclado bien) o excipiente solo se colocaron en un horno a 60°C durante 6 horas. El peso de cada componente en los tubitos examinados se describe en detalle en la Tabla 5.

Tabla 5.

Muestra	Compuesto I	SLS (mg)	Poloxámero (mg)	Lactosa (mg)	Avicel (mg)	PVP (mg)	Crospovidona (mg)
A1	90.3	91.3					
A2	91.2		90.3				
A3	90.7			91.3			
A4	91.4				90.4		
A5	90.2					90.8	
A6	91.1						91.0
A7	90.9						
A8		92.0					
A9			91.4				
A10				90.3			
A11					90.4		
A12							
A13							90.7

15

Después de 6 horas a 60°C, los tubitos se retiraron, se colocaron las tapas en los tubitos, y se registró una observación visual. La observación visual para cada muestra se resume en la Tabla 6.

20 **Tabla 6.**

Muestra	Observación Visual
A1	Polvo blanco a blancuzco
A2	Líquido blancuzco luego solidificado a temperatura ambiente (TA)
A3	Polvo blanco a blancuzco
A4	Polvo blanco

A5	Polvo blanco
A6	Blanco a blancuzco
A7	Blanco a blancuzco
A8	Polvo blanco
A9	Líquido Claro, solidificado a temperatura ambiente
A10	Polvo blanco
A11	Polvo blancuzco a blanco
A12	Polvo blanco
A13	Polvo blanco/blancuzco

Experimento B – Incubación a 70°C

Tubitos sin tapa conteniendo ya sea Compuesto I con un excipiente (mezclado bien) o excipiente solo se colocaron en un horno a 70°C durante 6 horas. El peso de cada componente en los tubitos examinados se describe en detalle en la Tabla 7.

Tabla 7.

Muestra	Compuesto I	SLS (mg)	Poloxámero (mg)	Lactosa (mg)	Avicel (mg)	PVP (mg)	Crospovidona (mg)
A1	90.4	91.3					
A2	91.2		91.1				
A3	90.6			91.4			
A4	90.7				92.5		
A5	91.0					91.2	
A6	90.9						90.4
A7	91.1						
A8		91.3					
A9			90.2				
A10				92.1			
A11					90.4		
A12						91.3	
A13							92.5

Después de 6 horas a 70°C, los tubitos se retiraron, se colocaron las tapas en los tubitos, y se registró una observación visual. La observación visual para cada muestra se resume en la Tabla 8.

Tabla 8.

Muestra	Observación Visual
B1	Polvo blanco a blancuzco
B2	Líquido amarillo cuando se retira primero del horno. Solidificado a temperatura ambiente (se tornó de blancuzco a amarillo claro)

B3	Polvo blanco
B4	Polvo Blanco
B5	Polvo blanco
B6	Polvo blanco a blancuzco
B7	Polvo blanco
B8	Polvo blanco
B9	Líquido claro –solidificado a temperatura ambiente
B10	Polvo blanco
B11	Polvo blanco a blancuzco claro
B12	Polvo blanco
B13	Polvo blanco a blancuzco claro

Experimento C – Incubación a 70°C (con agua)

Tubitos con tapas conteniendo ya sea Compuesto I con un excipiente (mezclado bien) y agua o excipiente con agua se colocaron en un horno a 70°C durante 6 horas. El peso en cada componente en los tubitos examinados se describe en detalle en la Tabla 9.

Tabla 9.

Muestra	Compuesto I (mg)	SLS (mg)	Poloxámero (mg)	Agua (mg)	Total (mg)
C1	95.5			117.0	212.5
C2	91.3	90.6		219.3	401.2
C3	92.1		91.6	205.3	389.0
C4		94.0		152.5	246.5
C5			91.3	107.2	198.5

Después de 6 horas a 70°C aproximadamente, los tubitos se retiraron y se registró una observación visual. La observación visual para cada muestra se resume a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10.

Muestra	Observación visual
C1	Suspensión de polvo blanco
C2	Suspensión blanca
C3	Suspensión blanca
C4	Líquido claro (tipo gel)
C5	Líquido claro (tipo gel)

Con base en las observaciones de los Experimentos A, B, y C, el agente humectante, Poloxámero, se eligió para exploración adicional de estabilidad de color. Las formulaciones conteniendo uno u otro Poloxámero o un agente humectante diferente, lauril sulfato de sodio, se exploraron como se describe en detalle en el Ejemplo 2.

5

Ejemplo 2 – Estudio para evaluar la estabilidad de color de formulaciones que contienen Compuesto I con Poloxámero o lauril sulfato de sodio

Cápsulas de varias formulaciones conteniendo Compuesto I con uno u otro Poloxámero o SLS (como se ejemplificó por la Formulación A y B descrita en detalle en la Tabla 3) se fabricaron y evaluaron en cuanto a estabilidad de color bajo temperaturas de aire de entrada de 50°C, 60°C, o 70°C. En resumen, las muestras se tomaron durante la fabricación de las cápsulas utilizando formulaciones conteniendo el Compuesto I y uno u otro Poloxámero al 3%, Poloxámero al 8% o SLS al 1.5%. Las muestras se colocaron en botellas de vidrio color ámbar en varios intervalos de tiempo (2 min = muestra inicial después de mezclar en lecho fluido; 20 min = muestra tomada después de agregar completamente solución de granulación; 30 min = Pérdida al Secar (LOD) $\leq$ 4%; 100, 150 y 220 min = muestras tomadas después de alcanzar LOD $\leq$ 4% y continuó hasta secar). Cada muestra se clasificó a mano a través de un tamiz de 30 mesh, la muestra clasificada se colocó en un plato separado de pesaje plástico blanco y se evaluó visualmente para descripción de color. Los resultados de este experimento se resumen en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11.

Formulación	Agente humectante	Temp. de aire de entrada	2 min	20 min	30 min	100 min	150 min	220 min
A	Poloxámero al 8%	60°C	+	+	+	+++	++++	++++
A	Poloxámero al 8%	50°C	+	+	+	++	+++	+++
B	SLS al 1.5%	70°C	+	+	+	+	+	N/A
A	Poloxámero al 3%	70°C	N/A	+	N/A	++++	N/A	N/A
Escala 0 = blanco + = blancuzco claro								

++ = blancuzco
+++ = amarillo claro
++++ = amarillo

110

Se encontró que las cápsulas de Compuesto I conteniendo SLS tuvieron mayor estabilidad de color que aquellas conteniendo Poloxámero. En particular, la formulación de SLS se tornó blancuzca clara después de la mezcla inicial de 2 min y luego permaneció con color estable en intervalos de tiempo posteriores a una temperatura de aire de entrada de 70°C. En contraste, las formulaciones de Poloxámero se tornaron levemente amarillas durante los intervalos de tiempo de secado posteriores (100, 150, 220 min) a todas las temperaturas de aire de entrada.

Ejemplo 3 – Estudio para demostrar los perfiles de disolución de Formulaciones 1, 2, y 3

Alícuotas de los gránulos para cápsulas de 10 mg de las Formulaciones 1, 2, y 3 descritas en detalle en la Tabla 1, 2 y 4, respectivamente, se colocaron en las cápsulas (relleno de cápsula adicional) y su perfil de disolución se determinó según los procesos descritos en detalle a continuación.

Formulaciones 1 y 2

El aparato de prueba de disolución empleado fue un Agitador de Paleta USP II llenado con 900 mL de medio de disolución constando de solución SLS al 0.2% amortiguada con amortiguador de fosfato de sodio a pH 7.4. Las pruebas de disolución se realizaron a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Las pruebas se realizaron al estabilizar el medio de disolución a la temperatura de prueba con velocidad de paleta fijada en 75 RPM. Las cápsulas se bajaron en el medio de disolución con las paletas activadas. Periódicamente, muestras de alícuotas del medio de disolución se retiraron y analizaron para contenido de Compuesto I mediante espectroscopia UV a 293 nm para 1 cápsulas y mediante ambas espectroscopia UV a 293 y HPLC a 293 nm para 2 cápsulas (es decir, en los siguientes intervalos de tiempo post-ingreso para análisis mediante espectroscopia UV: 15, 30, 45, y 60 min; y en los siguientes intervalos de tiempo para análisis mediante HPLC: 5, 15, 30, 45, y 60 min). La cantidad total del Compuesto I presente en el medio de disolución se calculó con base en la

determinación UV y/o HPLC a 293 nm y se reportó como un porcentaje de la cantidad total de Compuesto I inicialmente contenido en la cápsula disuelta en el medio de disolución.

Los datos de disolución para una muestra representativa de cápsulas preparadas según la Formulación 1 o Formulación 2 se muestran en la Tabla 12 más adelante. Específicamente,

5 12 cápsulas de la Formulación 1 y 12 cápsulas de la Formulación 2 se analizaron mediante espectroscopia UV a 293 nm, mientras 6 cápsulas de la Formulación 2 se analizaron mediante HPLC a 293 nm. Igualmente, el perfil de disolución para cápsulas de la Formulación 1 y 2 se ilustra gráficamente en la Figura 1.

10 *Formulación 3*

El aparato de prueba de disolución empleado fue un Agitador de Paleta USPII llenado con 900 mL de medio de disolución constando de solución SLS al 0.5% amortiguada con amortiguador de fosfato de sodio con pH 6.8. Las pruebas de disolución se realizaron a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Las pruebas de realizaron al estabilizar el medio de disolución a la temperatura de prueba con la velocidad de paleta fijada en 75 RPM. Las cápsulas se ingresaron en el medio de disolución con las paletas activadas. Periódicamente las muestras de alícuotas del medio de disolución se retiraron y analizaron mediante HPLC a 293 nm para contenido de Compuesto I (es decir, a los siguientes intervalos de tiempo pos- ingreso: 5, 15, 30, 45, y 60 min). La cantidad total de Compuesto I presente en el medio de disolución se calculó con base en la determinación de HPLC y se reportó como un porcentaje de la cantidad total de Compuesto I inicialmente contenido en la cápsula disuelta en el medio de disolución. Los datos de disolución para una muestra representativa de 12 cápsulas de la Formulación 3 se muestran en la Tabla 12. Igualmente, el perfil de disolución para las cápsulas de la Formulación 3 se ilustra gráficamente en la Figura 1.

Tabla 12.

Análisis UV de Formulación 1 Tiempo pos-ingreso (min)	Porcentaje Promedio Compuesto I Disuelto de Muestras	% de compuesto I disuelto de Muestras Individuales											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	84	83	83	82	84	80	80	86	89	89	86	82	83
30	95	94	93	94	96	92	92	10	99	101	98	93	93
								0					
45	98	93	93	93	96	92	93	10	10	105	10	96	97
								5	6		2		

60	95	92	92	92	95	91	91	98	99	100	99	92	94
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	----	----	----

Análisis UV de Formulación 2 Tiempo pos-ingreso (min)	Porcentaje Promedio Compuesto I Disuelto de Muestras	% de compuesto I disuelto de Muestras Individuales											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	--	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	92	92	92	92	92	91	92	93	94	94	92	92	90
30	96	95	95	95	95	94	96	97	98	98	96	96	94
45	96	95	96	95	94	94	96	98	98	98	97	95	94
60	95	95	95	94	94	93	95	97	97	97	96	94	93

Análisis HPLC de Formulación 2 Tiempo pos-ingreso (min)	Porcentaje Promedio Compuesto I Disuelto de Muestras	% de compuesto I disuelto de Muestras Individuales											
		1	2	3	4	5	6						
5	79	74	76	86	71	90	77						
15	95	96	95	95	93	95	94						
30	95	96	95	95	95	95	95						
45	94	95	93	95	94	95	94						
60	93	94	94	93	94	93	94						

Análisis HPLC de Formulación 3 Tiempo pos-ingreso (min)	Porcentaje Promedio Compuesto I Disuelto de Muestras	% de compuesto I disuelto de Muestras Individuales											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	83	84	87	43	87	85	87	86	84	87	88	87	85
15	99	98	99	99	98	97	101	98	98	100	101	99	97
30	100	10	10	101	10	98	102	99	99	101	101	100	99
		0	0		0								
45	100	10	10	100	99	98	102	99	98	101	101	99	99
		0	0										
60	99	99	99	99	98	97	101	98	98	100	100	98	99

5

Los perfiles de disolución de las Formulaciones 1, 2, y 3 son apropiados para liberación inmediata. De las tres formulaciones examinadas, la Formulación 3 se disolvió más rápidamente que cualquiera la Formulación 1 o la Formulación 2.

10 Ejemplo 4 – Estudios Clínicos para demostrar la seguridad, tolerabilidad, y farmacocinética del Compuesto I

Se examinó seguridad, tolerabilidad, y farmacocinética del Compuesto I utilizando cápsulas de la Formulación 1 en sujetos humanos hombres y mujeres adultos saludables en los siguientes estudios clínicos:

- 15 (i) administración oral de dosis única de 10, 50, 100, 150 (en combinación con o sin 300 ug de filgrastim (G- CSF humano)), o 200 mg de Compuesto I
- (ii) administración oral de dosis única de 30 mg del Compuesto I a sujetos en ayunas o alimentados.

(iii) Administración oral de múltiples dosis de 10, 30, o 50 mg del Compuesto I.

La concentración media de plasma después de administración oral de única dosis se 10, 50, 100, 150 (con o sin 300 ug de filgrastim), o 200 mg del Compuesto I se presenta en la Figura 2A (gráfica logarítmica lineal) y Figura 2B (gráfica logarítmica lineal). Se debe 5 notar que la administración de 150 mg del Compuesto I seguido por la administración de 300 ug de filgrastim no alteró el perfil farmacocinética del Compuesto I. Además, se observaron perfiles farmacocinéticos similares en los estudios de efectos por alimentos y múltiples dosis (no se muestran datos). Es decir, los múltiples picos en los perfiles concentración de plasma – tiempo se observaron dentro de las 4 horas después de la dosis 10 en algunos sujetos y hubo un pico leve pero consistente a las 12 y 24 horas después de la dosis.

Igualmente, los parámetros farmacocinéticos medios después de administración oral de dosis única de 10, 50, 100, 150 (con o sin 300 ug de filgrastim), o 200 mg de Compuesto I se resumen en la Tabla 13 a continuación. Además, los parámetros farmacocinéticos 15 después de administración oral de dosis única de 30 mg de Compuesto I a sujetos saludables bajo condiciones de alimentación y en ayunas también se resumen en la Tabla 13 a continuación.

Tabla 13

Dosis Compuesto I (mg)	Cmax media (ng/mL)	CV(%)	Tmax Media (hr)	Rango	Tf medio (hr)	CV (%)
10	73.8	35	1	0.5- 3	14	35
50	153	27	0.75	0.5- 4	46	35
100	261	34	0.75	0.5- 4	38	13
150	364	19	0.75	0.5- 2	64	39
150 (+ Filgrastim)	292	29	0.75	0.5- 2	58	38
200	416	50	0.625	0.5- 1	52	43
30(en ayunas)	147	7	0.75	0.5- 4	40	27
30(alimentados)	122	46	2	0.5- 6	32.3	29

Dosis Compuesto I (mg)	AUC (tf) media (ng.hr/mL)	CV(%)	AUC (I) media (ng.hr/mL)	CV (%)	T1/2 Medio (hr)	CV (%)
10	162	12	NA ^a	NC	NA ^a	NC
50	665	19	768 ^b	16	15.8 ^b	31
100	827	23	878	24	11.8	29
150	1534	23	1641	21	16.7	43

150 (+ Filgrastim)	1325	31	1378	29	13	37
200	1731	55	1808	53	11.3	33
30 (en ayunas)	484	28	563 ^c	23	20.8 ^c	40
30(alimentados)	489	25	572 ^d	23	22.9 ^d	49

NA = no disponible; NC = no se pudo calcular (n < 3).

a: La fase de eliminación terminal no se pudo determinar en todos los sujetos en este grupo.

b: n = 4.

c: n = 10.

d: n = 7.

La biodisponibilidad relativa del Compuesto I después de administración oral de dosis única de 30 mg de Compuesto I a sujetos saludables bajo condiciones de alimentación y en ayunas se resume en la Tabla 14 a continuación.

Tabla 14.

Compuesto I (mg)	Cmax media (ng/ml)	AUC media (tf)(ng.hr/ml)	Estimado de Proporción^a(%)	Intervalo de Confianza de 90%
30(en ayunas)	147	484	82.9	60- 115
30(alimentados)	122	489	102	92- 113

a: porcentaje de proporción de los valores promedio logarítmicamente transformados de tratamiento bajo condiciones de alimentación con relación a condiciones en ayunas.

Como se refleja en los datos anteriores, no hubo efecto clínicamente significativo de alimento sobre los valores Cmax o AUC (tf) del Compuesto I. El intervalo de confianza para sujetos que reciben el Compuesto I bajo condiciones de alimentación con relación a condiciones en ayunas cumplió con entre 80% y 125% los criterios de bioequivalencia para AUC(tf), pero no para Cmax. El valor Cmax medio para sujetos que reciben el Compuesto I con alimento fue 17% menor que aquel de sujetos que reciben el Compuesto I solo. Sin embargo, esta diferencia no fue clínicamente significativa.

Los parámetros farmacocinéticos medios después de administración oral de múltiples dosis de 10, 30, u 50 mg de Compuesto I a sujetos saludables se resumen en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15.

Dosis Compuesto I	Día	Cmax Media (ng/mL)	CV (%)	Tmax Medio (hr)	Rango	AUC (0-24 hr) (ng.hr/ml)	CV (%)
10	1	76	47	0.5	0.5- 2	137	25
30		173	31	0.5	0.5- 1.5	397	24
50		239	24	0.75	0.5- 2	681	20
10	14	78.1	42	0.5	0.5- 1	156	28
30		159	24	0.5	0.5- 0.75	414	26
50		279	30	0.5	0.5- 0.75	825	28
Dosis compuesto I	Día	T1/2 (hr) medio	CV(%)	R Medio	CV(%)		
10	1	NC	NC	NA	NA		
30		NC	NC	NA	NA		
10	14	NC	NC	1,14	9		
30		NC	NC	1.05	13		
50		13.8 ^a	46	1.21	17		

NA = no disponible; NC = no se pudo calcular (n < 3).

A: n = 7.

Como se reflejó en los datos a partir de estos estudios, el Compuesto I se absorbió rápidamente. Los valores Tmax medios estuvieron en el rango entre 0.5 y 2 horas después de la dosis. La eliminación terminal media t1/2 estuvo en el rango entre 11.3 y 22.9 horas después de la dosis. La fase de eliminación Terminal de algunos sujetos no se pudo determinar principalmente como resultado de los picos de absorción secundarios y los límites de cuantificación del ensayo bioanalítico. Las vidas medias efectivas promedio, con base en las proporciones de acumulación, estuvieron en el rango entre 6.94 y 11.0 horas y pueden ser más indicativas de la disposición del Compuesto I. Los valores de depuración corporal total aparente (CL/F) estuvieron en el rango entre 55.9 y 138 K/hr. Los valores de volumen aparente medio de distribución (Vd/F) estuvieron en el rango entre 1469 y 2205 L.

Cmax y AUC aumentaron en una forma relacionada con la dosis, pero no de manera proporcional a la dosis de 10 a 200 mg. La variabilidad en la exposición sistemática fue baja a moderada; los coeficientes de variación estuvieron en el rango entre 19% y 50% y entre 12% y 55% para Cmax y AUC, respectivamente.

Después de múltiples dosis de Compuesto I, se logró un estado estable el Día 11; los valores Cmin de compuesto I fueron similares los Días 11 a 14. Hubo poca a cero

acumulación de Compuesto I observada en plasma el Día 14; Los valores de proporción de acumulación media (R) estuvieron en el rango entre 1.05 y 1.21 (ver, Tabla 15).

116

Ejemplo 5 – Estudio Clínico para demostrar la biodisponibilidad relativa de

5 Formulación 2 y Formulación 3

Este estudio clínico se diseñó para demostrar la biodisponibilidad clínica de la Formulación 2 y Formulación 3. Este estudio, ilustrado esquemáticamente en la Figura 3, es un estudio doble, aleatorio, cruzado de rótulo abierto en sujetos hombres y mujeres saludables.

10

La parte 1 incluye dos periodos con 16 sujetos en total entrecruzados a los Tratamientos A y B como se describe en detalle a continuación.

Tratamiento A: Dosis única de Formulación 3, cápsula de 10 mg (gránulos finos).

Tratamiento B: Dosis única de Formulación 2, cápsula de 10 mg.

15

Cada tratamiento se administró como una dosis única en cuatro ocasiones separadas con un periodo de reposo de 96 horas entre cada dosis administrada. Por lo tanto, cada periodo de tratamiento tuvo una duración de 4 días. Cada sujeto recibió el Tratamiento A o Tratamiento B en la mañana del Día 1. Es decir, una cápsula de 10 mg de la Formulación 3 (Tratamiento A) o Formulación 2 (Tratamiento B), administrada como dosis oral única con 240 ml de agua. Muestras de sangre seriales para evaluación farmacocinética de Compuesto I se recolectaron antes de dosis (hora 0), así como también 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, y 96 horas después de la dosis. De notar, la muestra de 96 horas de Parte 1 Periodo 1 sirve como la muestra de pre- dosis para Parte 1 Periodo 2.

20

Se determina la concentración de plasma del Compuesto I para cada muestra de sangre recolectada. Luego se realiza un ensayo de ejemplo para determinar la concentración de plasma del Compuesto I. En breve, los estándares de calibración, muestras QC, muestras de estudio y estándares cero (espacios con ID) se preparan al pipetear 500 uL de la muestra de plasma respectiva y 25 uL de la solución de trabajo IS (0.100 ug/mL). Blancos de calibración de control (plasma sin IS) se preparan al pipetear 525 uL de plasma de control en un tubo de dilución. Todas las muestras se diluyen con 200 uL de un acetato de amonio de 10 mM con solución de ácido acético al 0.1%.

25

30

Pre- lavar el cartucho de extracción (Water Oasis, 1m) con 1.0 mL de metanol y centrifugar durante 3 min a 3000 rpm, seguido por la adición de 1.0 mL de acetato de amonio 10mM con ácido acético 0.1%. Centrifugar nuevamente durante 3 minutos a 3000 rpm. Lavar con 1.0 mL de acetato de amonio 10 mM con ácido acético al 0.1%. Centrifugar durante 5 min a 2000 rpm. Lavar cada cartucho con 1.0 mL de agua desionizada y centrifugar durante 5 min a 2000 rpm. Extraer el compuesto a partir del cartucho con 1.0 mL alícuotas de metanol. Evaporar el eluyente hasta sequedad a 40°C bajo corriente de aire suave. Reconstituir el residuo con 0.3 mL de 50:50, v:v% de solución metanol:agua en una placa de ensayo de 96 pozos. Una alícuota de 10 a 40- uL se inyecta en el sistema LC- MS/MS para análisis. Una alícuota de 5 a 10- uL se inyecta en el sistema LC- MS/MS para análisis.

El sistema HPLC emplea una columna de 4.6 x 50 mm (tamaño de partícula 5 um) Luna Fenil- Hexilo con una tasa de flujo de 1.0 mL/min de Fase Móvil A (ácido fórmico al 0.1% en agua) y la Fase Movil B (ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo) en un programa de paso gradiente para separar el analito y IS del volumen de los componentes de matriz. Los tiempos de retención de SCH 527123, y el IS son aproximadamente 1.2 min. El analito y IS se detectan utilizando un sistema API 4000 *triple quadrupole* LC- MS/MS equipado con una fuente de ionización TurbolonSpray.

Utilizando análisis no compartimental, la concentración de plasma del Compuesto I se utiliza para derivar los siguientes parámetros farmacocinéticos: C_{max}, T_{max}, y AUC_(tf) para determinar la biodisponibilidad relativa de la Formulación 2 con la Formulación 3.

La Parte 2 incluye dos periodos con 16 sujetos en total cruzados sobre los Tratamientos C o D como se describe en detalle a continuación.

Tratamiento C: Dosis única de Formulación 3, cápsula de 10 mg (gránulos finos).

Tratamiento D: Dosis única de Formulación 3, cápsula de 10 mg (gránulos gruesos).

Aún cuando Parte 1, Tratamiento A y Parte 2, Tratamiento C utilizan la misma formulación, los sujetos que participan en Parte 2 no son los mismos que participaron en el Parte 1.

Cada tratamiento se administra como una dosis única en 4 ocasiones separadas con un periodo de reposo de 96 horas entre cada dosis administrada. Por lo tanto, cada periodo de tratamiento tiene una duración de 4 días. Cada sujeto recibe una única dosis de

15

Tratamiento C o Tratamiento D en la mañana del día 1. Es decir, se administra una cápsula de 10 mg de gránulos finos de la formulación 3 (Tratamiento C) o gránulos gruesos de la formulación 3 (Tratamiento D) como una dosis oral única con 240ml de agua. Se recolectan muestras de sangre seriales para evaluación farmacocinética del Compuesto I antes de la

5 dosis (0 horas), y 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, y 96 horas después de la dosis. La muestra de 96 horas de la Parte 2 Periodo 1 también sirve como la muestra antes de la dosis de la Parte 2 Periodo 2.

Se determina la concentración de plasma del Compuesto I para cada muestra de sangre recolectada. Utilizando análisis no compartimental, la concentración de plasma del

10 Compuesto I se utiliza para derivar los siguientes parámetros farmacocinéticos: C_{max}, T_{max}, y AUC(t_f) para determinar la biodisponibilidad relativa de los gránulos finos de la Formulación 3 con los gránulos gruesos de la Formulación 3.

Los inventores creen que la Formulación 2 proporciona biodisponibilidad comparable a la Formulación 3. Además, los inventores creen que las cápsulas que

15 contienen gránulos finos de la Formulación 3 proporcionan al menos biodisponibilidad comparable con cápsulas que contienen gránulos gruesos de la Formulación 3.

Ejemplo 6 – Estudio clínico para demostrar el efecto del Compuesto I en sujetos con COPD de moderada a severa

20 Este estudio clínico se diseñó para demostrar el efecto del Compuesto I utilizando cápsulas de Formulación 2 o Formulación 3 en sujetos con COPD de moderada a severa. Este estudio, ilustrado esquemáticamente en la Figura 4, es un estudio doble ciego, aleatorio controlado por placebo en sujetos con COPD de moderada a severa.

La parte 1 es un estudio doble ciego, aleatorio, controlado por placebo de dosis en aumento que consta de 4 grupos de tratamiento enrolados en tres grupos (Figura 4A). El periodo de tratamiento para cada grupo tiene 12 semanas de duración. El tamaño de la

25 muestra objetivo es de 30 sujetos por grupo con una proporción de Compuesto I a placebo de 2:1 como se ilustra en la tabla 15 a continuación.

30 **Tabla 15**

Grupo	Placebo	Compuesto I		
		3mg	10mg	30mg

MA

1	10	20	-	-
2	10	-	20	-
3	10	-	-	20

La seguridad y aceptabilidad de los tres niveles de dosis (es decir, 3, 10, y 30 mg) del Compuesto I utilizando cápsulas de Formulación 2 en comparación con el placebo se basa en eventos adversos, cambios desde el punto de referencia tanto para conteos

5 absolutos como porcentuales de neutrófilos de esputo de sangre periférica (PNB). Después de terminar los análisis de seguridad para Parte 1 para grupos 1- 3, la Parte 2 se realiza como se describe en detalle a continuación.

La Parte 2 es un estudio doble ciego de grupo paralelo, aleatorio controlado por placebo que consta de 4 grupos de tratamiento enrolados en un grupo (Figura 4B). El
10 periodo de tratamiento para el Grupo 4 tiene 12 semanas de duración. El tamaño de la muestra objetivo es de 125 sujetos por brazo como se ilustra en la Tabla 16 a continuación.

Tabla 16

Grupo	Placebo	Compuesto I		
		3mg	10 mg	30 mg
4	125	125	125	125

15 Como en la Parte 1, la seguridad y aceptabilidad de tres niveles de dosis (es decir, 3, 10, y 30 mg) del Compuesto I utilizando cápsulas de la Formulación 3 en comparación con el placebo se basa en eventos adversos, cambios desde el punto de referencia tanto para conteos absolutos como porcentuales de neutrófilos de esputo, así como también conteos PBN. Además, la efectividad de estos niveles de dosis se basa en los siguientes criterios:

- Cambios desde el punto de referencia en el volumen espiratorio forzado pre-broncodilator en el primer segundo (FEV1) y cambios desde punto de referencia en el mañana/tarde diario de la suma de los síntomas individuales de puntaje de producción de esputo, tos y disnea (SCDS), ambos como promedios longitudinales durante el periodo de tratamiento de 12 semanas.
- Cambios desde el punto de referencia en cada visita o intervalo en FEV1 post-broncodilator, flujo espiratorio forzado durante el intervalo intermedio de la

capacidad vital forzada (FEF 25%- 75%), FVC, capacidad residual funcional (FRC), exacerbaciones de COPD, puntajes de síntomas individuales, SCDS, y dominios individuales así como también totales del Cuestionario Respiratorio Saint George (SGRQ).

5

Los datos de seguridad se tabulan a partir la población combinada del estudio, e incluyen eventos adversos, resultados de laboratorio incluyendo conteos PBN, y resultados de pruebas de función pulmonar.

10 Los análisis de eficacia se basan únicamente en datos recolectados a partir de la Parte 2, Grupo 4 en donde los parámetros de eficacia principales medidos son cambios desde el punto de referencia en FEV1 y cambios desde el punto de referencia en SCDS, ambos examinados como promedios longitudinales durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Las estimaciones de efectos de tratamiento sobre cambios desde el punto de referencia en todos los parámetros de eficacia continuos se derivan del análisis primario de varianza (ANOVA) a partir del modelo longitudinal de efectos mixtos. Los efectos fijos son tratamiento (4 niveles) y tiempo. Los efectos aleatorios son el intercepto y la pendiente con respecto al tiempo, para cada sujeto. El análisis principal se basa en dos comparaciones de la dosis alta vs. el placebo (una para cada parámetro de eficacia). El método Hochberg para ajuste de multiplicidad para los dos parámetros coprincipales se aplica para asegurar que la

20 tasa de error general a través de los parámetros no excede el 4.9%. Para proteger la tasa de error total a 4.9% con respecto a las dosis, se aplica un procedimiento de reducción (*stepdown*). Específicamente, si la dosis alta es significativamente mejor que el placebo para solo uno de los dos parámetros principales bajo el ajuste de Hochberg, la dosis media se compara con el placebo para este mismo criterio de valoración en $\alpha = 4.9\%$, y luego si es significativa, la dosis baja se compara con el placebo para este mismo criterio de valoración en $\alpha = 4.9\%$. Si, por otra parte la dosis alta es significativamente mejor que el placebo para ambos criterios de valoración principales, la dosis media se compara con el placebo para ambos criterios de valoración principales bajo el ajuste de Hochberg. Finalmente, el procedimiento de reducción gradual de la dosis media a baja es análogo a aquel descrito

30 anteriormente para el procedimiento de reducción gradual de dosis de alta a media.

Los intervalos de confianza (CIs) se determinan a partir de las estimaciones derivadas de estos modelos para las diferencias entre cada grupo de dosis de Compuesto I y placebo. Se realizan evaluaciones en cada visita/intervalo semanal como también en el criterio de valoración (última observación realizada) del tratamiento. El modelo de análisis de visita/intervalo extrae fuentes de variación debido al tratamiento.

Las proporciones de sujetos con exacerbaciones se evalúan (se analizan mediante un modelo de Cochran- Mantel- Haenszel), y si se observan suficientes números de eventos, tiempo para la primera exacerbación (analizada mediante prueba de log- rank que incluye tratamiento en el modelo), y tasas de exacerbación por sujeto, por año (analizadas con prueba de suma de rangos de Wilcoxon).

Notar que todos los análisis se basan en todos los sujetos aleatorios con datos de punto de referencia como también algunos datos pos- punto de referencia. Puesto que los sujetos reciben su primera dosis en el centro de estudio y los datos de la bitácora son recogidos diariamente, se espera que muy pocos (si algunos) no se incluyan en los análisis; los sujetos con datos parciales faltantes específicamente se incluyen en estos análisis. La elección del modelo principal, un análisis longitudinal, asegura que tales sujetos con datos parciales se puedan analizar. Se realizan análisis de soporte para los parámetros principales para evaluar el impacto potencial de los datos faltantes.

Los inventores creen que el Compuesto I proporciona una reducción en neutrófilos de esputo y neutrófilos de sangre periférica, mejorando así los síntomas, función pulmonar, calidad de vida, y producción de esputo en sujetos con COPD de moderada a severa. Por lo tanto, el compuesto I es útil para prevenir o retardar la progresión de COPD, y el deterioro subsiguiente de la función pulmonar.

Ejemplo 7 – Estudio clínico para demostrar el efecto del Compuesto I en sujetos con asma neutrofílica severa

Este estudio clínico se diseñó para demostrar el efecto del Compuesto I utilizando cápsulas de la Formulación 3 en sujetos con asma neutrofílica severa. Este estudio, ilustrado esquemáticamente en la Figura 5, es un estudio doble ciego, aleatorio controlado por placebo, en sujetos con asma neutrofílica severa. Este estudio sigue un diseño adaptivo para evaluar los tres objetivos siguientes:

Paso 1: Prueba de actividad (POA), para demostrar que el compuesto I puede reducir neutrófilos de esputo en sujetos con asma neutrofílica severa.

Paso 2: Prueba de concepto (POC), para demostrar que el Compuesto I es efectivo en reducir el número de exacerbaciones de asma en sujetos con asma severa.

5 Paso 3: Determinador de rango de dosis (DRF), para determinar la respuesta de dosis basada en la reducción de exacerbaciones de asma.

10 Paso 1 y Paso 2 del estudio inscribe aproximadamente 140 sujetos que se tratan con 30 mg de Compuesto I o placebo durante un total de 12 semanas. Una vez que aproximadamente 60 sujetos han completado 2 semanas de tratamiento, se evalúa la seguridad del fármaco así como el POA del Compuesto I. Un cambio clínicamente significativo en neutrófilos de esputo, es decir, reducción del 25% desde la punto de referencia a lo largo de dos semanas de tratamiento con el Compuesto I en comparación con el placebo, demuestra POA (Paso 1).

15 Una vez aproximadamente 140 sujetos han completado 12 semanas de tratamiento, se evalúa la seguridad y POC (eficacia) del Compuesto I. Una tendencia en la reducción de exacerbaciones de asma con el Compuesto I en comparación con el placebo demuestra POC (paso 2).

20 El segmento DRF del estudio (Paso 3) comienza en donde los sujetos en los grupos de tratamiento del Compuesto I de 30 mg y de placebo continúan mientras se introducen dos brazos de dosis adicionales. Dos de las siguientes tres dosis de una vez al día (QD): 3 mg, 10 mg , o 50 mg del Compuesto I, se seleccionan como los dos brazos de dosis adicionales con base en la evaluación de los sujetos en el grupo de tratamiento del compuesto I de 30 mg. La seguridad se evalúa después que aproximadamente 30 sujetos han completado dos semanas de tratamiento en DRF. Las variables incluyen el efecto sobre neutrófilos de esputo, PBNs, eventos adversos, (AEs) y otros datos de seguridad.

25 Aproximadamente se inscriben 90 sujetos en cada uno de los nuevos grupos de tratamiento y 20 sujetos en los grupos de Compuesto I de 30 mg y de placebo.

Criterio de Valoración Primario de Eficacia: El criterio de valoración primario de eficacia es el estado de exacerbación de asma ('sí' para presencia de una exacerbación, 'no' para ausencia) durante el periodo de tratamiento de 12 semanas.

Handwritten initials or signature.

Una exacerbación leve de asma se define como la ejecución de al menos uno de los siguientes criterios:

* Dos días consecutivos, con base en datos diarios de 24 horas:

* Cualquier noche con despertares debido al asma

* Fluido pico espiratorio matutino (PEF) 20% o más bajo el punto de referencia (promedio de PEF matutino durante el periodo de pre- inclusión de dos semanas).

* Medicación de rescate según sea necesario involucrando el uso de dos inhaladores o más (punto de referencia anterior) dentro de 24 horas (el valor del punto de referencia se establece como la medicación de rescate promedio necesaria en 24 horas utilizada durante el periodo de pre- inclusión).

Una exacerbación severa de asma se define como el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios:

* Cualquier visita de estudio con una caída de 20% (desde el punto de referencia) en post- broncodilator FEV1.

* Una exacerbación requiera ingreso a hospital o a sala de urgencias.

* Un cambio en la medicación requiriendo el uso o incremento de esteroides sistémicos.

Criterios de valoración secundarios de Eficacia: Los criterios de valoración secundarios de eficacia son cambios desde el punto de referencia en los síntomas de asmáticos diarios matutinos y vespertinos, FEV1, PEF, calidad de vida general (QOL), reducción en neutrófilos de esputo y tiempo para la primera exacerbación.

Métodos estadísticos: El modelo estadístico, para el cambio desde el punto de referencia en neutrófilos de esputo, es un análisis unidireccional de varianza (ANOVA) con tratamiento

como el factor. Los intervalos de confianza del 95% se basan en la media de los mínimos cuadrados a partir de ANOVA. El análisis estadístico utilizado para la variable de eficacia principal del estado de exacerbación de asma se basa en la prueba de chi- cuadrado.

Además, el tiempo para la primera exacerbación de asma se analiza utilizando la prueba de log- rank. POA se prueba a $\alpha=0.10$, bilateral. DRF se prueba a $\alpha = 0.05$, bilateral. Se utiliza un enfoque de reducción gradual: la comparación con el placebo se hace primero para la dosis más alta de Compuesto I, luego si es significativa, para la dosis media, y finalmente, si ambas son significativas, para la dosis menor.

Los inventores creen que el Compuesto I proporciona una reducción en exacerbación de asma mejorando así los síntomas asmáticos diarios matutinos y vespertinos, FEV1, PEF, calidad de vida general, y producción de esputo y tiempo para la primera exacerbación en sujetos con asma neutrofílica severa. Por lo tanto, el Compuesto I es útil para tratar asma neutrofílica.

Ejemplo 8 – Estudio clínico para demostrar el efecto del Compuesto I en sujetos con soriasis severa

Este estudio se diseñó para demostrar el efecto del Compuesto I utilizando cápsulas de la Formulación 2 en sujetos con soriasis severa. Este estudio, ilustrado esquemáticamente en la Figura 6A, se diseñó como un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado por placebo y paralelo en sujetos con soriasis moderada a severa.

En la Parte 1, 21 sujetos son asignados de manera aleatoria a cualquiera 50 mg de Compuesto I una vez al día o un correspondiente placebo en una proporción 2:1. Cada tratamiento se administra durante 28 días. Después que doce pacientes han terminado la dosificación, se hace una determinación sobre la progresión del estudio como se describe en la Figura 6B. En uno u otro análisis temporal o final, si $\geq 50\%$ de los pacientes recibiendo el Compuesto 1 tienen una disminución del 50% en PASI, y ningún sujeto en el grupo placebo tiene una disminución del 50% en PASI, comienza la Parte 2 del estudio.

En la Parte 2, 15 sujetos son asignados de manera aleatoria a una de dos dosis del Compuesto I cada una menor de 50 mg una vez al día o un correspondiente placebo en cualquiera una proporción 2:2:1 o proporción 1:1:1. Los niveles de dosis del Compuesto I seleccionados se basan en los resultados de seguridad y actividad de la Parte 1.

Evaluación Clínica: Al momento de la selección, Punto de referencia, y Días 1, 8, 15, 29, 36, y 57 se determina la actividad de soriasis clínica (PASI y evaluación médica global) para cada paciente.

Evaluación Farmacodinámica: Al momento del punto de referencia y el Día 29, las siguientes evaluaciones se realizan para cada uno de los grupos de tratamiento:

- inmunohistoquímica de placa soriásica para el tñido de CD66b CD50, Catepsina G, y leucocitos CD3+, CD4+, CD8+
- determinación de expresión ARNm de Gro- α , IL- 8, y CXCR2 en la placa soriásica y sangre periférica
- concentraciones de quimiocina de plasma incluyendo Gro y IL- 8
- análisis de microconjunto sanguíneo

Evaluación Farmacocinética: Se obtienen muestras de sangre durante cada visita de consulta externa y se determinó la concentración de plasma del Compuesto I. La concentración mínima (Cmin) de Compuesto I se evalúa para verificar el acatamiento de los sujetos.

Un ensayo de ejemplo para determinar la concentración de plasma del Compuesto I sigue. En resumen, se preparan estándares de calibración, muestras de control de calidad, muestras de estudio y estándares cero (blancos de calibración con muestras de investigación (IS)) al pipetear 200 uL de la muestra de plasma respectiva y 25 uL de la solución de trabajo IS (0.500 ug/mL de IS en plasma con blancos de calibración) en un tubo de dilución. Se preparan blancos de calibración de control (plasma sin IS) al pipetear 225 uL de plasma de control en un tubo de dilución. Todas las muestras se diluyen con 200 uL de un acetato de amonio 10 mM con solución de ácido acético al 0.1%.

Después de la preparación, las muestras se cargan sobre una placa de extracción de 96 pozos Varian Polaris C18 que se ha acondicionado con 450 uL de metanol y luego con 450 uL de acetato de amonio 10 mM con ácido acético al 0.1%. Luego la placa SPE se lava con 450 uL de acetato de amonio 10 mM con ácido acético al 0.1%, y 450 uL de metanol/agua (5:95, v:v%). Los analitos y IS se eluyen a partir de la placa SPE con dos alícuotas de 100 uL de metanol/agua (50:50, v/v%) en una placa de ensayo de 96 pozos. Una alícuota de 10 a 40 uL se inyecta en el sistema LC- MS/MS para análisis.

126

El sistema HPLC empleó una columna 4.6 x 50 mm (tamaño de partícula de 5 μ M) fenilhexil Phenomenex con una tasa de flujo de 1.00 mL/min de Fase Movil A (ácido fórmico al 0.1% en agua) y Fase Movil B (ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo) en un programa escalonado de gradientes para separar el analito e IS del volumen de los componentes de matriz. Los tiempos de retención del Compuesto I, y la IS son aproximadamente 1.6 min. El analito e IS se detectan utilizando un sistema API 4000 *triple quadrupole* LC- MS/MS equipado con una fuente de ionización TurbolonSpray.

Evaluación de Seguridad: Se obtuvieron muestras de sangre para pruebas de laboratorio clínico, signos vitales y Ecos en tiempos específicos para evaluación de seguridad. Los sujetos fueron observados y cuestionados en días de visita para posible ocurrencia de eventos adversos (AEs). Adicionalmente, el paciente registra la ocurrencia de AEs durante días de consulta externa en sus tarjetones diarios.

Análisis de Eficacia: El criterio de valoración primario de eficacia es la respuesta definida como una disminución de $\geq 50\%$ desde el punto de referencia en la PASI al final de los 28 días de tratamiento así como también PGA. Los datos para los criterios de valoración secundarios descritos en detalle a continuación se listan y resumen por grupo de tratamiento utilizando estadística descriptiva. Específicamente,

- porcentaje de reducción al Día 28 con relación al punto de referencia de celularidad de placa soriásica, con análisis de subpoblación de neutrófilos (CD50, Cathepsina G) y linfocitos- T (CD3+, CD4+, CD8+)
- cambio desde el punto de referencia en expresión de ARNm de Gro- α , IL- 8, y CXCR2 en la placa soriásica y sangre periférica
- cambio desde el punto de referencia en concentraciones de quimiocinas de plasma incluyendo Gro- α y IL- 8

Análisis de Seguridad: Laboratorios de Seguridad Clínica, signos vitales, y ECGs se resumen utilizando estadística descriptiva. Los eventos adversos se tabulan por grupos de tratamiento. Los ECGs se resumen descriptivamente por día y hora para cada grupo de tratamiento. Todos los demás parámetros de seguridad son listados.

Los inventores creen que el Compuesto I proporciona una reducción en PASI en sujetos con soriasis severa. Por lo tanto, el compuesto I es útil para tratar soriasis.

El presente invento no está limitado en alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente. En realidad, varias modificaciones del invento además de aquellas
5 descritas en la presente serán manifiestas a aquellos con experiencia en el estado de la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Varias publicaciones son citadas en la presente, las divulgaciones de las mismas se incorporan como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable el cual proporciona liberación de por lo menos 83% del Compuesto I en 5 minutos cuando se prueba utilizando un aparato Agitador de Paleta USPII llenado con 900 mL de medio de disolución el cual consta de solución de lauril sulfato de sodio al 0.5% amortiguado con amortiguador de fosfato de sodio a pH de 6.8 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con la velocidad de paleta fijada en 75 RPM.

2. La composición de la Reivindicación 1, la cual proporciona liberación de por lo menos 99% del Compuesto I en 15 minutos.

3. La composición de la Reivindicación 1, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, o uno o más desintegrantes.

4. La composición de la Reivindicación 1, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, y uno o más desintegrantes.

5. La composición de la Reivindicación 1, en donde la composición tiene color estable como se evaluó al comparar el color de una primera muestra tomada después de mezclar el Compuesto I, uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, o uno o más desintegrantes en un lecho fluido con una segunda muestra tomada después de una pérdida al secar $\leq 4\%$ logrado bajo una temperatura de aire de entrada de 70°C , y la segunda muestra continua secándose bajo la temperatura de aire de entrada de 70°C durante por lo menos 80 minutos.

6. La composición de la Reivindicación 3, en donde uno o más agentes humectantes están presentes entre 0.1 y 8% aproximadamente por peso.

179

7. La composición de la Reivindicación 3, en donde uno o más agentes humectantes es el lauril sulfato de sodio presente en una proporción de lauril sulfato de sodio a Compuesto I de 1 a 10 aproximadamente.

5

8. La composición de la Reivindicación 3, en donde uno o más agentes humectantes es el lauril sulfato de sodio presente en un rango entre 0.1% y 5% por peso aproximadamente, opcionalmente, entre 0.1% y 2% por peso aproximadamente, opcionalmente 1.5% por peso aproximadamente.

10

9. Una composición que comprende el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual proporciona liberación de al menos 92% del Compuesto I en 15 minutos cuando se prueba utilizando un Agitador de Paleta USPII llenado con 900 mL de medio de disolución que consta de solución SLS al 0.2% amortiguada con fosfato de sodio a pH 7.4 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ con velocidad de paleta fijada en 75 RPM.

15

10. La composición de la Reivindicación 9, la cual proporciona liberación de al menos 96% del Compuesto I en 30 minutos.

20

11. La composición de la Reivindicación 9, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, o uno o más desintegrantes.

12. La composición de la Reivindicación 9, en donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es uno o más agentes humectantes, uno o más aglomerantes, uno o más diluyentes, y uno o más desintegrantes

25

13. La composición de la Reivindicación 11, en donde uno o más agentes humectantes es Poloxámero presente en una proporción de Poloxámero a Compuesto I de entre 0.3:1 a 1.2:1 aproximadamente, opcionalmente 1.2 a 1 aproximadamente.

30

20

14. La composición de las Reivindicaciones 3 u 11, en donde uno o más de los aglomerantes está presente entre 0.1% y 20% por peso aproximadamente.

5 15. La composición de las Reivindicaciones 3 u 11, en donde uno o más aglomerantes es povidona presente en una proporción de povidona a Compuesto I de entre 0.18:1 y 1.8:1 aproximadamente, opcionalmente 0.66 a 1 aproximadamente.

10 16. La composición de la Reivindicación 3 u 11, en donde uno o más aglomerantes es povidona presente entre 0.3% y 5% aproximadamente por peso, opcionalmente entre 2% y 3% por peso.

15 17. La composición de la Reivindicación 3 u 11 en donde uno o más diluyentes está presente entre 10% y 90% aproximadamente por peso.

18. La composición de la Reivindicación 17, en donde uno o más diluyentes es celulosa microcristalina y lactosa.

20 19. La composición de la Reivindicación 3 u 11, en donde uno o más desintegrantes está presente entre 2% y 30% aproximadamente por peso.

20. La composición de la Reivindicación 19, en donde uno o más desintegrantes es crospovidona.

25 21. La composición de la Reivindicación 3 u 11, que comprende además uno o más glidantes.

22. La composición de la Reivindicación 21, en donde uno o más glidantes está presente entre 0.1% y 5% por peso aproximadamente.

30

23. La composición de la Reivindicación 21, en donde uno o más glidantes es el dióxido de silicio.

5 24. La composición de la Reivindicación 3 u 11, que comprende además uno o más lubricantes.

25. La composición de la Reivindicación 24, en donde uno o más lubricantes está presente entre 0.2% y 5% por peso aproximadamente.

10 26. La composición de la Reivindicación 1 o 9, en donde, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente humectante, un aglomerante, un diluyente, o un desintegrante o cualquier combinación de dos o más de los mismos.

15

27. Una composición que comprende los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Compuesto I	10
Monohidrato de Lactosa	108.02
Celulosa Microcristalina	35.2
Crospovidona	16.5
Povidona	5.28
Lauril sulfato de sodio	1

28. La composición de la Reivindicación 27, que comprende además los siguientes componentes:

20

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Celulosa Microcristalina	24.2
Crospovidona	16.5

29. La composición de la Reivindicación 27, que comprende además los siguientes componentes:

Componentes	Mg por dosis unitaria de composición
Dióxido de silicio	2.2
Estearato de magnesio	1.1

30. La composición de la Reivindicación 1 o 9, la cual exhibe una AUC media del Compuesto I entre 484 ng.hr/ml y 489 ng.hr/ml después de una administración oral en un humano de única dosis de 30 mg del compuesto I.

5

31. La composición de la Reivindicación 1 o 9, la cual exhibe una Cmax media del Compuesto I entre 122 ng/ml y 147 ng/ml después de una administración oral en un humano de dosis única de 30 mg de Compuesto I.

10

32. La composición de la Reivindicación 1 o 9, la cual exhibe un Tmax medio del Compuesto I entre 0.5 y 2 horas aproximadamente después de una administración oral en un humano.

33. El uso de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio en un paciente que padece el mismo en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está entre 3 mg y 200 mg aproximadamente por día, opcionalmente entre 3 mg y 50 mg por día.

20

34. El uso de la reivindicación 33, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera oral en una forma de dosificación unitaria que contiene 3 mg, 10 mg, o 30 mg aproximadamente del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El uso de la composición de la Reivindicación 1 o 9, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inflamatorio seleccionado entre dolor inflamatorio agudo, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), soriasis, y asma.

133

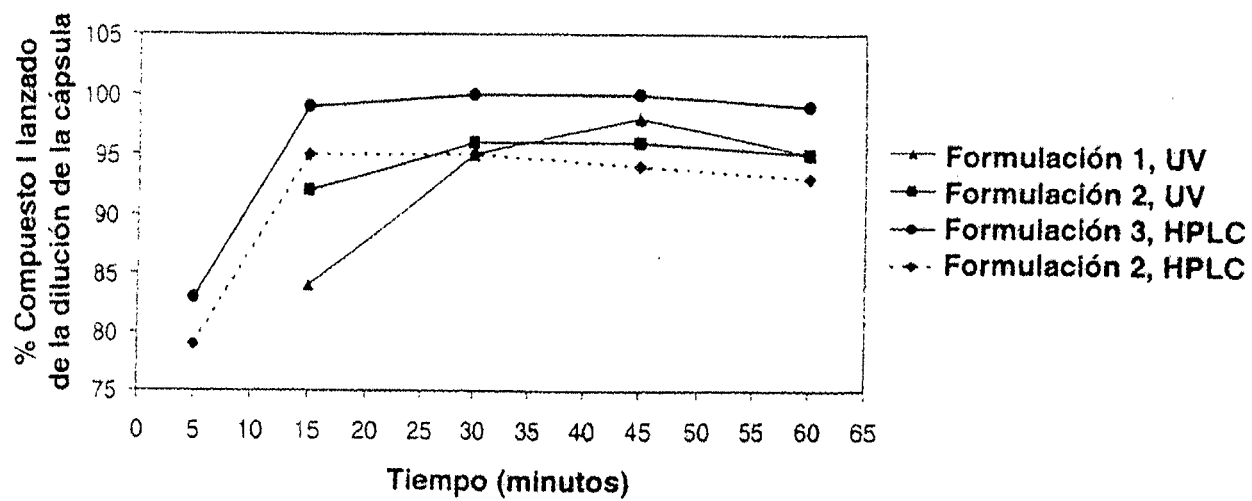


Figura 1

134

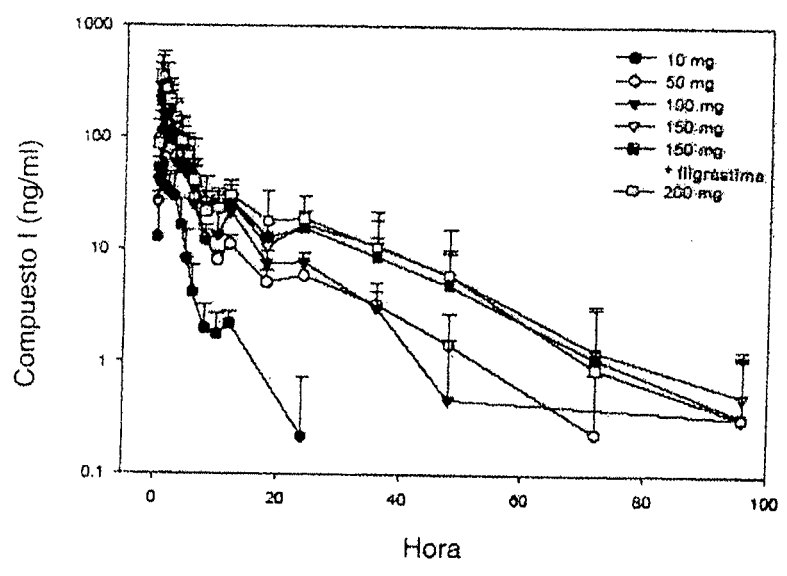


Figura 2A

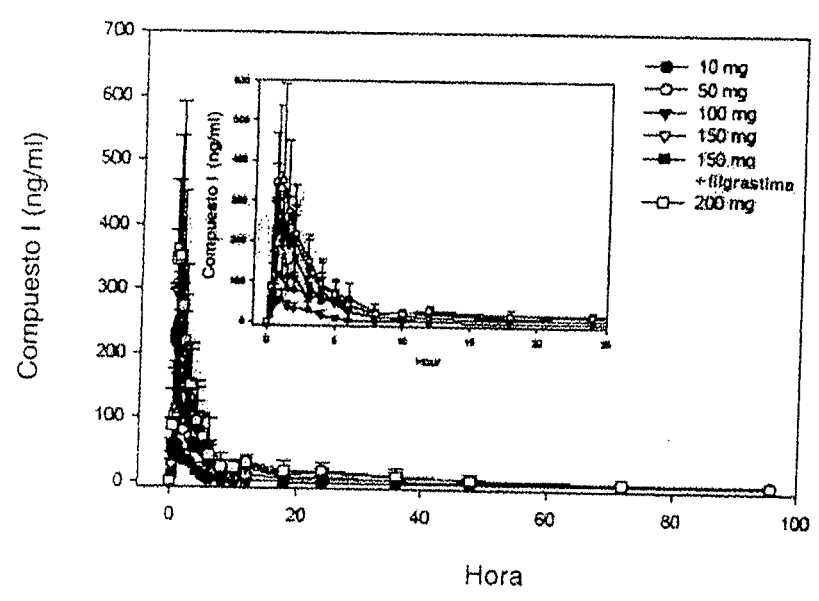


Figura 2B

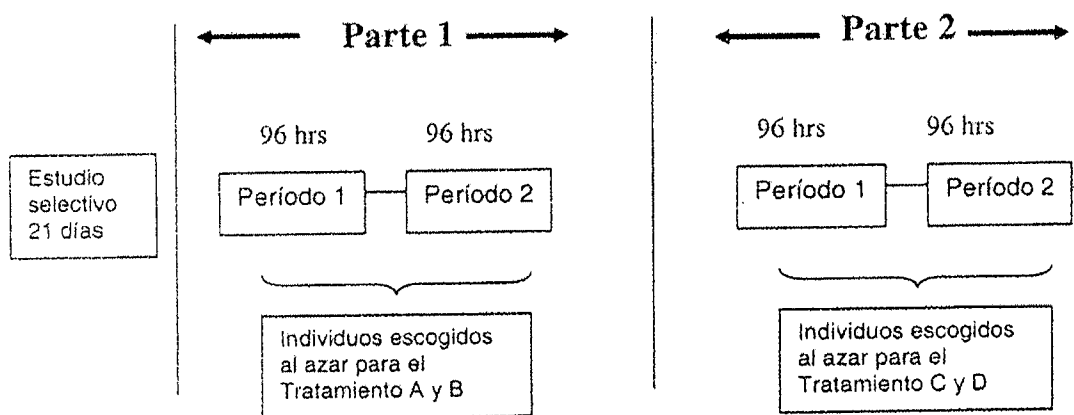


Figura 3

126

Parte 1

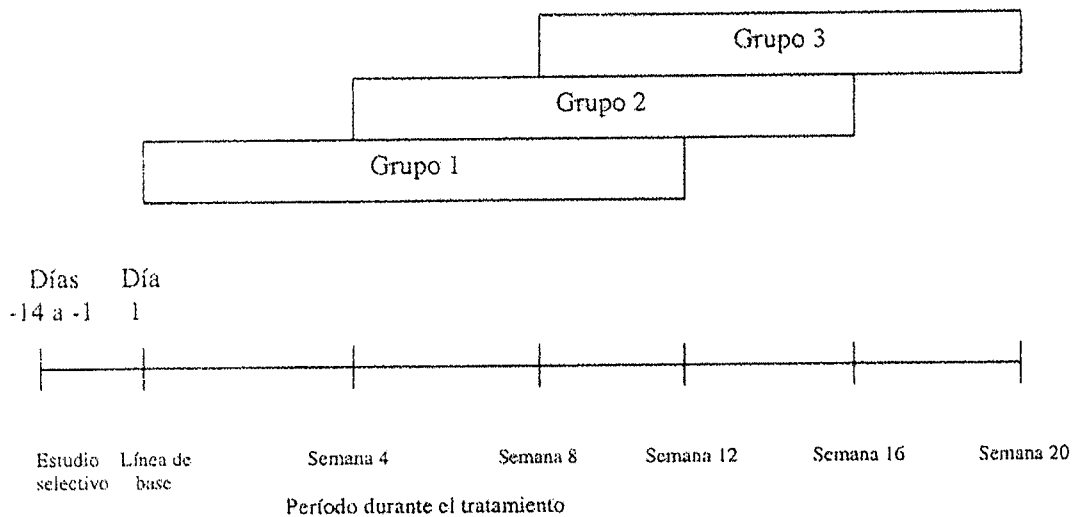


Figura 4A

Parte 2

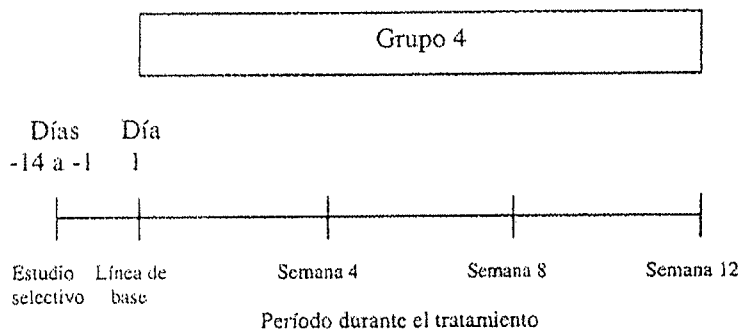


Figura 4B

Handwritten signature or initials.

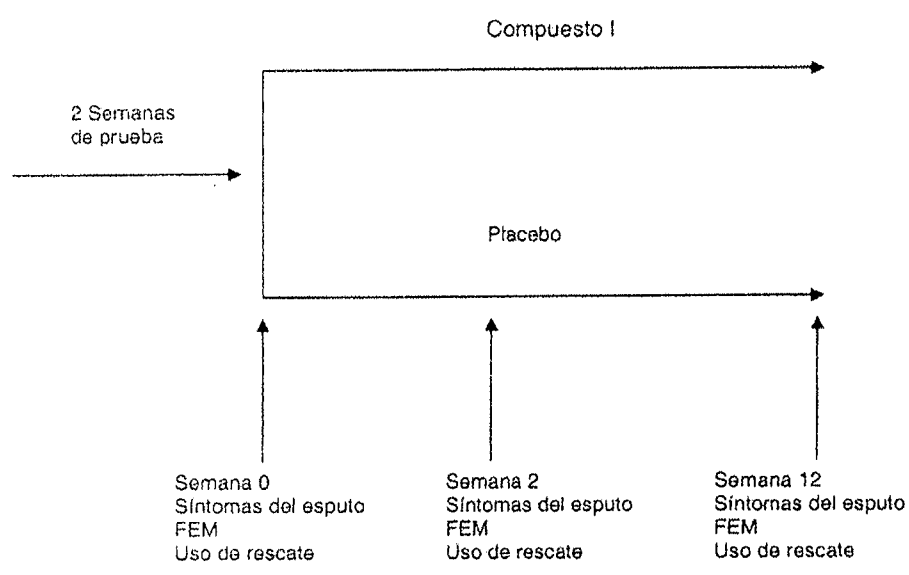


Figura 5A

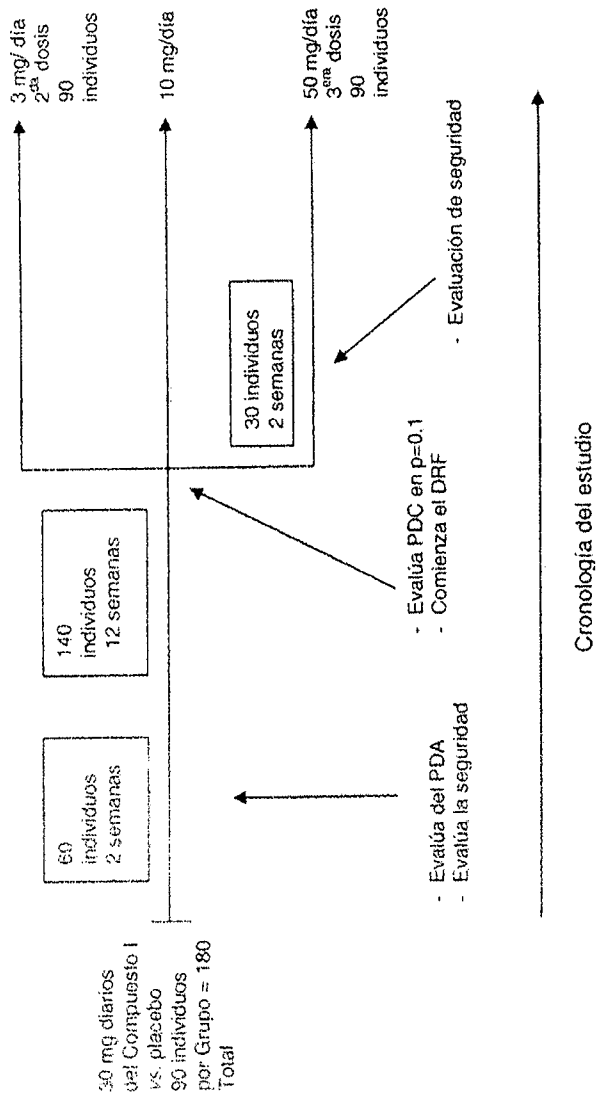


Figura 5B

138

Handwritten signature or initials.

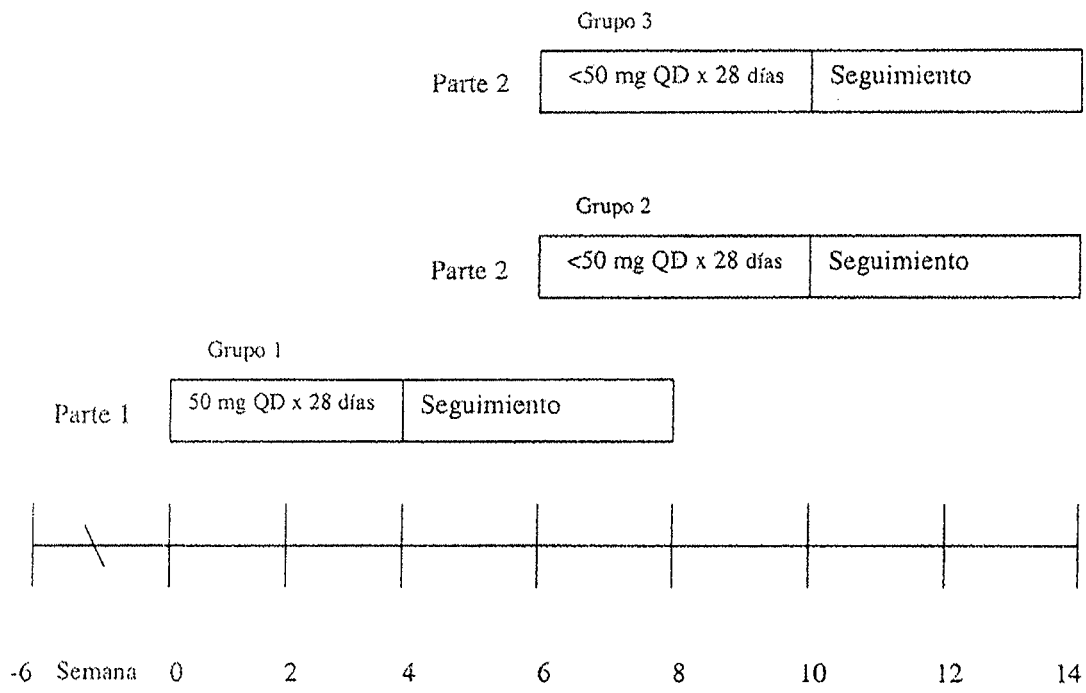
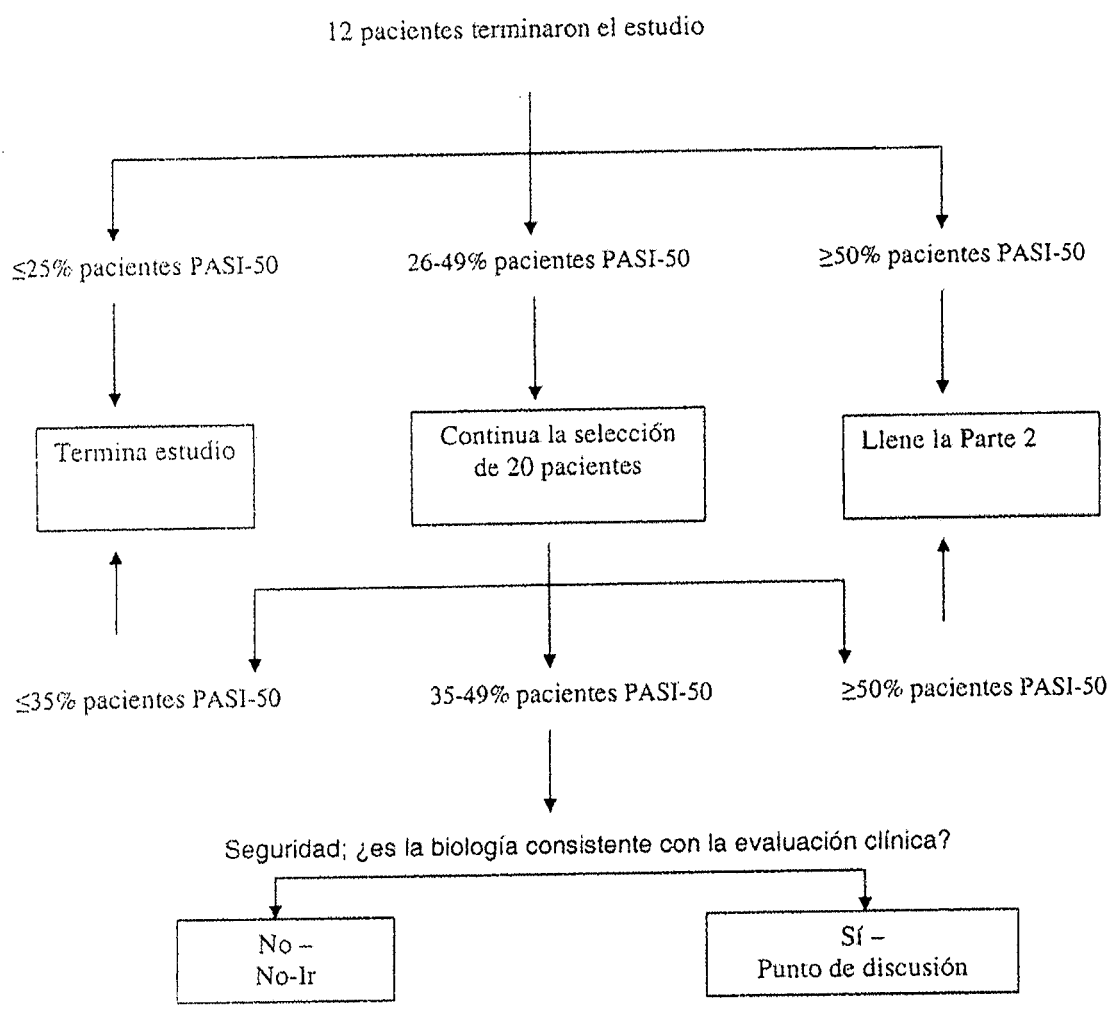


Figura 6A

12/20



asume que los individuos sin placebo alcanzaron PASI-50

Figura 6B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/013805

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/48 A61K9/16 A61K47/10 A61K47/20 A61K47/26 A61K47/32 A61K47/38		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/011418 A (SCHERING) 5 February 2004 (2004-02-05) claims 1,14,16,60,66-107 page 103, line 29 - page 104, line 30	1-4, 9-12,26, 35
X	US 2004/147559 A1 (A.G. TAVERAS ET AL.) 29 July 2004 (2004-07-29) claims 1,103-157 paragraphs [0513] - [0521] paragraphs [0025], [0049], [0120] - [0132] ----- -/--	1-4, 9-12,26, 35
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 November 2007		Date of mailing of the international search report 14/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, Ugo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/013805

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/080053 A (SCHERING) 2 October 2003 (2003-10-02) cited in the application claims page 101, line 6 - page 102, line 6 -----	1-4, 9-12, 26, 35
X	WO 2005/075447 A (SCHERING) 18 August 2005 (2005-08-18) cited in the application claims 1, 32-59 page 29, last paragraph - page 30, paragraph FIRST -----	1-4, 9-12, 26, 35
X	WO 02/083624 A (SCHERING) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application claims 1, 19, 24-38 page 71, line 5 - page 72, line 9 page 10, line 15 - line 21 page 14, line 14 - line 17 -----	1-4, 9-12, 26, 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/013805

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004011418 A	05-02-2004	AU 2003259302 A1 BR 0313109 A CA 2496676 A1 EP 1539678 A1 JP 2005534684 T KR 20050026060 A MX PA05001274 A US 2007021494 A1	16-02-2004 21-06-2005 05-02-2004 15-06-2005 17-11-2005 14-03-2005 08-09-2005 25-01-2007
US 2004147559 A1	29-07-2004	NONE	
WO 03080053 A	02-10-2003	AU 2003220384 A1 BR 0308739 A CA 2479126 A1 CN 1652779 A EP 1485089 A1 JP 2005533005 T MX PA04009127 A NZ 535314 A ZA 200407339 A	08-10-2003 11-01-2005 02-10-2003 10-08-2005 15-12-2004 04-11-2005 25-01-2005 31-08-2007 06-10-2005
WO 2005075447 A	18-08-2005	AR 047739 A1 AU 2005210504 A1 BR PI0507329 A CA 2554709 A1 CN 1914187 A EP 1723131 A1 JP 2007519751 T KR 20060128981 A MX PA06008599 A	15-02-2006 18-08-2005 03-07-2007 18-08-2005 14-02-2007 22-11-2006 19-07-2007 14-12-2006 28-08-2006
WO 02083624 A	24-10-2002	AT 365154 T AU 2006203679 A1 BR 0208957 A CA 2444031 A1 CN 1516687 A CN 1990457 A CZ 20032831 A3 DK 1381590 T3 EP 1381590 A1 HK 1057538 A1 HU 0401783 A2 JP 2004532846 T MX PA03009441 A NO 20034612 A NZ 529551 A NZ 543869 A PL 367129 A1 SK 12882003 A3 ZA 200307905 A	15-07-2007 14-09-2006 22-06-2004 24-10-2002 28-07-2004 04-07-2007 17-03-2004 22-10-2007 21-01-2004 10-08-2007 28-01-2005 28-10-2004 12-02-2004 08-12-2003 24-02-2006 28-09-2007 21-02-2005 08-06-2004 10-01-2005



No. 09-002100- -00000-0000

Fecha: 2009-01-13 16:40:25 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 143ercio
NCIAREQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 13-01-2009

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

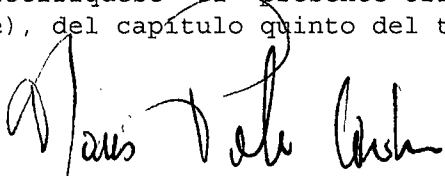
REFERENCIA	Radicación No.	9 2100
	Solicitud internacional	PCT/US2007/013805
	Fecha inicio fase nacional	12/01/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2137

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


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 20 FEB. 2009
adpall