

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 660**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2020 PCT/EP2020/069230**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2021 WO21005101**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2020 E 20735633 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024 EP 3996682**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un compuesto de tetrahidropirazolopirimidinona**

30 Prioridad:

09.07.2019 WO PCT/EP2019/068419

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.07.2024

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**AMBUEHL, MICHAEL;
FOURNIER, ELVIRE;
FRAICHARD, AMANDINE;
FROIDEVAUX, SYLVIE;
GEISELER, OLIVER;
HERRMANN, CHARLYSE;
HUBLER, FRANCIS;
MURPHY, MARK;
RENNEBERG, DORTE;
STAMM, SIMON y
VON RAUMER, MARKUS**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

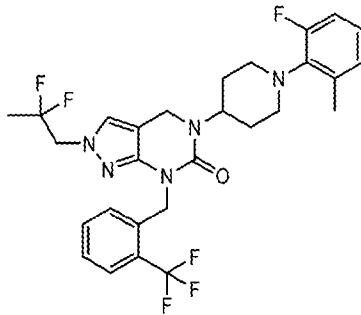
ES 2 974 660 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un compuesto de tetrahidropirazolopirimidinona

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que son autoemulsionantes, automicroemulsionantes o autonanoemulsionantes en medio acuoso, que comprenden como ingrediente activo el compuesto 2-(2,2-difluoropropil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona, dicho compuesto en lo sucesivo también se denominará el COMPUESTO:



10 La invención se refiere además a una forma cristalina del COMPUESTO en forma de base libre y su uso para la preparación de las presentes composiciones. La invención se refiere además a usos farmacéuticos de las presentes composiciones para la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR.

15 El COMPUESTO es un compuesto BCS clase II que tiene un logP de 6,9 (medido en solución salina tampón de octanol/fosfato - pH 7,4). La preparación del COMPUESTO, que es un modulador del receptor C5a, y el uso medicinal del mismo, especialmente para la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR tales como enfermedades o trastornos vasculíticos, enfermedades o trastornos inflamatorios que implican la liberación de microvesículas intravasculares, enfermedades o trastornos de complejos inmunes (IC), enfermedades o trastornos neurodegenerativos, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con el complemento, enfermedades o trastornos ampollosos, enfermedades o trastornos relacionados con la isquemia y/o lesiones por reperfusión isquémica, enfermedades o trastornos inflamatorios del intestino y enfermedades o trastornos autoinmunes; así como en la sensibilidad de contacto o una inflamación provocada por el contacto con superficies artificiales; aumento de la activación de leucocitos y plaquetas (e infiltración en sus tejidos); secuelas patológicas asociadas a una intoxicación o una lesión tal como un trauma, una hemorragia, una conmoción o una cirugía que incluye un trasplante, incluyendo dichas secuelas falla multiorgánica (MOF), choque séptico, conmoción debida a intoxicación o lesión inflamatoria pulmonar aguda; secuelas patológicas asociadas con diabetes mellitus insulino dependiente; infarto de miocardio o trombosis; edema o aumento de la permeabilidad capilar; reducción de la disfunción endotelial coronaria inducida por bypass cardiopulmonar y/o cardioplejía; o cáncer, se describe en el documento PCT/EP2019/050372.

35 C5aR1 (CD88) es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) de siete enlaces transmembrana que pertenece a la familia de las rodopsinas, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 19. Se acopla a G α 2 sensible a la toxina de la tos ferina, G α 3 o G α 16 insensible a la toxina de la tos ferina e inicia varias vías de señalización posteriores. C5aR1 se expresa en varios tipos de células inmunitarias, incluidos monocitos, neutrófilos, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Además, se expresa en muchos otros tipos de células, incluidos hepatocitos, células pulmonares y endoteliales, microglía, neuronas y células glomerulares renales. Se describen varios ligandos que se unen al C5aR. Estos incluyen C5a, C5adesArg y C5a +1kDa. C5a es una molécula efectora central del sistema del complemento, que en sí misma es una cascada enzimática compleja evolucionada para complementar de manera crucial el sistema inmunológico contra patógenos invasores; sin embargo, un importante conjunto de evidencia muestra que la activación inadvertida del complemento conduce a muchos trastornos inflamatorios agudos y enfermedades autoinmunes (Ricklin, D., et al. (2010) "Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis". Nat Immunol 11(9): 785-797) y específicamente se ha demostrado que C5a está elevado en varios de estos trastornos inflamatorios y autoinmunes. El sistema del complemento se activa a través de cuatro vías: la vía clásica y la vía de la lectina de unión a manosa (MBL), que es similar a la vía clásica, excepto por las etapas iniciales de reconocimiento y activación que reconocen patógenos o complejos de anticuerpos. La vía alternativa se activa mediante la unión de la proteína C3 del complemento activada espontáneamente (fragmento C3b) a la superficie del patógeno. Todas estas tres vías conducen a la formación final de convertasas C3, que es el punto en el que convergen las 3 vías (Guo, R. F. y P. A. Ward (2005) Annu Rev Immunol 23: 821-852). Posteriormente, las convertasas C3 conducen a la formación de las anafilotoxinas C3a y C5a, junto con otras proteínas del complemento necesarias para producir el complejo de ataque a la membrana. Una cuarta vía, la vía extrínseca, implica proteasas plasmáticas (por ejemplo, elastasa, trombina) que actúan directamente sobre C3 o C5, lo que conduce a la producción posterior de C3a y C5a. La anafilotoxina C5a

conduce al reclutamiento y activación de células inflamatorias del sistema innato y adaptativo, en parte a través de la mejora de la expresión de las moléculas de adhesión celular, la liberación de enzimas basadas en gránulos, la apoptosis retardada o mejorada, la fagocitosis, el estallido oxidativo, la secreción de histamina y liberación y quimiotaxis. Además, provoca la liberación de otros mediadores proinflamatorios, tales como TNF- α , IL-1, IL-6, IL8, prostaglandinas y leucotrienos) (N.S. Merle et al. (2015) "Complement System Part II: Role in Immunity". *Front Immunol* 6: 257), activación de las células endoteliales y de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a eventos en los que al final puede producirse una microangiopatía trombótica. Por lo tanto, C5a representa una de las moléculas inflamatorias más potentes producidas durante las respuestas inmunes y debido a su biología fundamental está potencialmente implicada en una gama muy amplia de patologías (Janeway's Immunobiology, 8ª edición (2012), Kenneth Murphy, Garland Science, por ejemplo, 48 -72).

C5a es fundamental para el sistema inmunológico y, como tal, es importante en aspectos clave de la inflamación y la lesión tisular. Además, existe considerable evidencia experimental en la literatura que implica niveles elevados de C5a con una serie de enfermedades y trastornos, en particular en enfermedades y trastornos autoinmunes e inflamatorios (Ricklin, D., et al. (2010) *Nat Immunol* 11(9): 785-797).

Existe una gran cantidad de evidencia sobre la contribución de C5a y su receptor C5aR a las enfermedades vasculíticas, que demuestran que los niveles de C5a están elevados y dan lugar a la migración de leucocitos y la posterior inflamación que luego conduce a la eventual destrucción de las paredes de los vasos (Charles J., et al (2013) *Semin Nephrol* 33(6): 557-564; *Vasculitis*, 2.ª edición (2008), editado por Ball and Bridges, Oxford University Press, págs. 47-53; Huang, Y. M., et al. (2015) *Arthritis Rheumatol* 67(10): 2780-2790; Kallenberg, C. G. y P. Heeringa (2015) *Mol Immunol* 68(1): 53-56). La inhibición del C5aR con un antagonista de C5aR fue eficaz para mejorar la NCGN inducida por antimieloperoxidasa (MPO) en ratones que expresan el receptor C5a humano (Xiao, H. et al (2014) *J Am Soc Nephrol* 25(2): 225-231) y se confirmó su eficacia en un ensayo de fase II de pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) (Identificador del ClinicalTrials.gov NCT02222155). Por lo tanto, un antagonista de C5a puede ser útil para tratar enfermedades vasculíticas tales como vasculitis asociada a ANCA, vasculitis leucoclastica, granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schönlein, poliarteritis nodosa, glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN), crioglobulinemia, arteritis de células gigantes (GCA), enfermedad de Behcet y arteritis de Takayasu (TAK).

C5a se genera cuando la sangre humana entra en contacto con superficies artificiales, como en procedimientos de derivación cardiopulmonar y hemodiálisis, por ejemplo, en la superficie artificial de la máquina corazón-pulmón en asociación con cirugía vascular como injerto de derivación de arteria coronaria o reemplazo de válvula cardíaca o en superficies de una máquina de diálisis renal (Howard, R. J., et al. (1988) *Arch Surg* 123(12): 1496-1501; Kirklin, J. K., et al. (1983) *J Thorac Cardiovasc Surg* 86(6): 845-857; Craddock, P. R. et al. (1977) *J Clin Invest* 60(1): 260-264; Craddock, P. R. et al. (1977) *N Engl J Med* 296(14): 769-774) o en asociación con el contacto con otros vasos artificiales o superficies de contenedores (por ejemplo, dispositivos de asistencia ventricular, máquinas de corazón artificial, tubos de transfusión, bolsas de almacenamiento de sangre, plasmaféresis, plaquetoféresis y similares). Como tales, los antagonistas de C5aR podrían resultar útiles para prevenir las consecuencias nocivas de la sensibilidad al contacto y/o la inflamación causada por el contacto con superficies artificiales. Además, puede ser útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios que implican la liberación de microvesículas intravasculares como, por ejemplo, la microangiopatía trombótica y la anemia de células falciformes (Zecher, D., et al. (2014) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(2): 313-320). Un antagonista de C5aR también podría resultar útil en determinadas enfermedades hematológicas asociadas con la activación de los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, coagulación intravascular diseminada (DIC), anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmune por calor y frío (AIHA), síndrome antifosfolípido y sus complicaciones asociadas., trombosis arterial y venosa, complicaciones del embarazo como abortos espontáneos recurrentes y muerte fetal, preeclampsia, insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal, remodelación cervical y parto prematuro, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) y reacciones alérgicas a las transfusiones. El anticuerpo humanizado específico de C5, eculizumab, está aprobado para la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) (Wong EK, Kavanagh D, *Transl Res*. (2015) 165(2):306-20) y se ha demostrado que es eficaz en trasplantes renales, como el rechazo agudo de aloinjertos renales mediado por anticuerpos y la enfermedad de aglutininas frías, lo que respalda aún más el papel potencial de los antagonistas de C5aR en estas enfermedades.

En la lesión por isquemia-reperusión del miocardio, se ha descrito que C5a tiene una función importante. El agotamiento del complemento redujo el tamaño del infarto de miocardio en ratones (Weisman, H. F., T. et al. (1990) *Science* 249(4965): 146-151; De Hoog, VC et al. (2014) *Cardiovasc Res* 103(4): 521-529) y el tratamiento con anticuerpos anti-C5a redujeron la lesión en un modelo de rata de isquemia-reperusión de extremidades posteriores (Bless, N. M., et al. (1999) *Am J Physiol* 276(1 Pt 1): L5763). La lesión por reperusión durante el infarto de miocardio también se redujo notablemente en cerdos que fueron tratados nuevamente con un anti-IgG C5a monoclonal (Amsterdam, E. A., et al. (1995) *Am J Physiol* 268(1 Pt 2): H448-457). Un antagonista de C5aR humano recombinante reduce el tamaño del infarto en un modelo porcino de revascularización quirúrgica (Riley, R. D., et al., (2000) *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(2): 350-358) que proporcionan evidencia de la utilidad de un antagonista de C5aR en estas enfermedades. Además, las enfermedades relacionadas con la lesión por isquemia/reperusión, como las resultantes de trasplantes, incluido el trasplante de órganos sólidos, en la que se ha demostrado que C5a juega un papel importante (Farrar, C. A. y S. H. Sacks (2014) *Curr Opin Organ Transplant* 19(1): 8-13), podrían beneficiarse de un

antagonista de C5aR al igual que síndromes relacionados como lesión por reperfusión isquémica, colitis isquémica e isquemia cardíaca (Mueller, M., et al. (2013) *Immunobiology* 218(9): 1131-1138).

Además, las enfermedades en las que el complemento desempeña un papel, como la trombosis coronaria (Distelmaier, K., et al. (2009) *Thromb Haemost* 102(3): 564-572), oclusión vascular, reoclusión vascular posquirúrgica, aterosclerosis, lesión traumática del sistema nervioso central, miocardiopatía arritmogénica (Mavroidis, M., et al. (2015) *Basic Res Cardiol* 110(3): 27) y la enfermedad de Gaucher (Pandey et al. (2017) *Nature* 543: 108-112) también podrían beneficiarse de un antagonista de C5aR. Por lo tanto, los moduladores de C5aR pueden usarse de forma preventiva en un paciente con riesgo de infarto de miocardio o trombosis (es decir, un paciente que tiene uno o más factores de riesgo reconocidos de infarto de miocardio o trombosis, tales como, entre otros, obesidad, tabaquismo, hipertensión), presión arterial, hipercolesterolemia, historial previo o genético de infarto de miocardio o trombosis) con el fin de reducir el riesgo de infarto de miocardio o trombosis.

C5a provoca aumento de la permeabilidad capilar y edema, activación e infiltración de leucocitos y plaquetas a los tejidos, así como broncoconstricción (Sarma, J. V. y P. A. Ward (2012) *Cell Health Cytoskelet* 4: 73-82; Czermak, B. J. et al. (1998) *J. Leukoc Biol* 64(1): 40-48). Se demostró que la administración de un anticuerpo monoclonal anti-C5a reduce la derivación cardiopulmonar y la disfunción endotelial coronaria inducida por cardioplejía (Tofukuji, M., et al. (1998) *J Thorac Cardiovasc Surg* 116(6): 1060-1068).

C5a y su receptor también están implicados en la patogénesis del síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (Hammerschmidt, D. E., et al. (1980) *Lancet* 1(8175): 947-949), trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) (Marc, M. M., et al. (2004) *Am J Respir Cell Mol Biol* 31(2): 216-219), y falla orgánica múltiple (MOF) (Huber-Lang, M., et al. (2001) "Role of C5a in multiorgan failure during sepsis". *J Immunol* 166(2): 1193-1199; Heideman, M. y T. E. Hugli (1984) *J Trauma* 24(12): 1038-1043;). C5a aumenta la producción de monocitos de dos importantes citocinas proinflamatorias, TNF- α e IL-1, que contribuyen a la patología de estas enfermedades. También se ha demostrado que C5a ha desempeñado un papel importante en el desarrollo de lesiones tisulares, y particularmente lesiones pulmonares, en modelos animales de choque séptico (Smedegard, G., et al. (1989) *Am J Pathol* 135(3): 489-497; Unnewehr, H. et al. (2013) *J Immunol* 190(8): 4215-4225). En modelos de sepsis que utilizan ratas, cerdos y primates no humanos, los anticuerpos anti-C5a administrados a los animales antes del tratamiento con endotoxina o *E. coli* dieron como resultado una disminución de la lesión tisular, así como una disminución de la producción de IL-6 (Hopken, U., et al. (1996) *Eur J Immunol* 26(5): 1103-1109; Stevens, JH, et al. (1986) *J Clin Invest* 77(6): 1812-1816). Se ha demostrado que la inhibición de C5a con anticuerpos policlonales anti-C5a mejora significativamente las tasas de supervivencia en un modelo de sepsis de ligadura/punción cecal en ratas (Czermak, B. J., et al. (1999) *Nat Med* 5(7): 788-792). En el mismo modelo de sepsis, se demostró que los anticuerpos anti-C5a inhiben la apoptosis de los timocitos (Guo, R. F., et al. (2000) *J Clin Invest* 106(10): 1271-1280). Los anticuerpos anti-C5a también fueron protectores en un modelo de lesión pulmonar del factor de veneno de cobra en ratas, y en lesión pulmonar inducida por complejos inmunes (Mulligan, M. S., et al. (1996) *J Clin Invest* 98(2): 503-512). La importancia de C5a en la lesión pulmonar mediada por complejos inmunes también se demostró en ratones (Bozic, C. R., et al. (1996) *Science* 273(5282): 1722-1725). Por lo tanto, un antagonista de C5aR podría ser beneficioso en muchos trastornos inflamatorios y afecciones relacionadas, incluidas neutropenia, sepsis, choque séptico, accidente cerebrovascular, inflamación asociada con quemaduras graves (Hoesel, L. M., et al. (2007) *J Immunol* 178(12): 7902-7910), osteoartritis (Yuan, G., et al. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), así como síndrome de dificultad respiratoria aguda (adulto) (ARDS), trastorno obstructivo pulmonar crónico (EPOC), asma bronquial (Pandey, M. K. (2013) *Curr Allergy Asthma Rep* 13(6): 596-606), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados y similares, y síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS). Además, los antagonistas de C5aR pueden ser beneficiosos en el tratamiento de secuelas patológicas asociadas con la diabetes mellitus insulino dependiente, como la enfermedad renal diabética (Li, L., et al. (2015) *Metabolism* 64(5): 597-610), la retinopatía diabética (Cheng, L., et al. (2013). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(13): 8191-8198), nefropatía por lupus (Bao, L., et al. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), nefritis de Heyman, nefritis membranosa y otras formas de glomerulonefritis como la glomerulopatía C3, incluida la enfermedad de depósitos densos (DDD) (Zhang et al., *Clin J Am Soc Nephrol* (2014) 9: 1876-1882). Además, se ha demostrado que el compuesto eculizumab tiene utilidad potencial para el tratamiento de la neuromielitis óptica.

Los antagonistas de C5aR redujeron sustancialmente la afluencia de células totales (60 %), neutrófilos (66 %) y eosinófilos (65 %) inducida por ovoalbúmina (OVA) en el muestreo de líquido de lavado, lo que sugiere que el bloqueo de C5aR podría representar un nuevo agente terapéutico para reducir los resultados del asma (Staab, E. B. et al. (2014) *Int Immunopharmacol* 21(2): 293-300).

El sistema del complemento y, notablemente, C5a contribuyen al desarrollo de muchas enfermedades ampollasas, entre otras cosas mediante la activación de células innatas, incluidos los mastocitos y los neutrófilos (por ejemplo, pénfigoide ampolloso, pénfigo adquirido, pénfigo foliáceo y pénfigo vulgar). Se cree que el desprendimiento de los queratinocitos basales epidérmicos de la membrana basal subyacente es causado por autoanticuerpos contra los queratinocitos en la membrana basal cutánea, lo que provoca ampollas y una gran afluencia de neutrófilos tanto en las capas dérmicas superiores como en las cavidades ampollasas. En modelos experimentales, una reducción de neutrófilos o la ausencia de complemento (total o selectivo de C5) puede inhibir la formación de ampollas subepidérmicas (Heimbach, L., et al. (2011) *J Biol Chem* 286(17): 15003-15009; Gammon, W. R. (1989) *Immunol Ser*

46: 509-525). Ha surgido evidencia reciente que sugiere que la inhibición de C5a puede resultar beneficiosa en el tratamiento del trastorno de la piel hidradenitis supurativa, en la que se demostró que un anticuerpo contra C5a humano mejora los resultados del paciente en un ensayo clínico abierto en fase II. Por lo tanto, un antagonista del receptor C5a puede ser útil en las enfermedades ampollasas.

Se cree que el complemento es importante en la patología de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) y se encuentra que C5aR se expresa en las células epiteliales del colon (Cao, Q., et al. (2012) *Am J Physiol Cell Physiol* 302(12): C1731-1740). Además, la inhibición farmacológica de la actividad de C5a por PMX205, un antagonista peptídico de C5aR, es eficaz para prevenir la colitis inducida por DSS, lo que proporciona evidencia adicional de que el direccionamiento de CD88 en pacientes con síndrome del intestino irritable IBD, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) (Johswich, K., et al. (2009) *Inflamm Bowel Dis* 15(12): 1812-1823) podría tener un beneficio terapéutico (Woodruff, T. M., et al. (2003) *J Immunol* 171(10): 5514-5520; Jain, U., et al. (2013) *Br J Pharmacol* 168(2): 488-501).

Existe un conjunto de pruebas que sugieren un papel de C5a y su receptor en patologías del SNC. El término de C5aR está sobrerregulada en astrocitos reactivos, microglía y células endoteliales en un sistema nervioso central humano inflamado (O'Barr, S. A., et al. (2001) *J Immunol* 166(6): 4154-4162; Gasque, P., et al. (1997) *Am J Pathol* 150(1): 31-41) y se ha informado que C5a está implicado en la patogénesis de muchas enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Mantovani, S., et al. (2014) *J Neuroimmunol* 276(1-2): 213-218; Humayun, S., et al. (2009) *J Neuroimmunol* 210(1-2): 52-62; Woodruff, TM et al. (2008) *J Immunol* 181(12): 8727-8734), enfermedad de Alzheimer (Fonseca, M. I., et al. (2013) *J Neuroinflammation* 10: 25; Ager, R. R., et al. (2010) *J Neurochem* 113(2) : 389-401), enfermedad de Parkinson (Wang, X. J., et al. (2007) *Neurochem Int* 50(1): 39-50) y enfermedad de Huntington (Singhrao et al. (1999) *Experimental Neurology* 159, 362-376). Además, se encuentra que C5a está elevado en el CSF de pacientes con síndrome de Guillain-Barré (Hartung, H. P., et al. (1987) *Neurology* 37(6): 1006-1009; Wakerley, B. R. y N. Yuki (2015) *Expert Rev Neurother* 15(8): 847-849) y se descubrió que un anticuerpo anti C5 era eficaz para reducir la neuropatía en el ratón (Halstead, S. K., et al. (2008) *Brain* 131 (Pt 5): 1197-1208; Basta, M. y D. R. Branch (2014) *Clin Exp Immunol* 178 Suppl 1: 87-88). Además, la inhibición del receptor C5a alivia el lupus experimental del SNC (Zwirner, J., et al. (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 877-884; Jacob, A., B. Hack, et al. (2010) *J Neuroimmunol* 221(1-2): 46-52). Por lo tanto, los antagonistas de C5aR proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar ALS, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y también la disminución de la función cognitiva asociada con la cirugía de derivación cardiopulmonar y procedimientos relacionados, además de la implicación del sistema nervioso central en enfermedades tales como SLE, síndrome de Sjögren y perfiles inmunológicos asociados.

En muchas enfermedades autoinmunes se encuentran depósitos de complejos inmunes (IC) que contienen inmunoglobulina G. Estos contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades que frecuentemente se manifiestan en diferentes órganos del cuerpo, incluidos los riñones, el corazón, los pulmones, el hígado, los vasos sanguíneos, el sistema nervioso y la piel. Existen numerosas enfermedades de IC y ejemplos son el lupus eritematoso sistémico (SLE), crioglobulinemia, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren (Lawley, T. J., et al. (1979) *J Immunol* 123(3): 1382-1387), síndrome de Goodpasture (enfermedad por anticuerpos basales antiglomerulares) e hipersensibilidad. Se sabe que los complejos inmunes inducen convertasas C5 que conducen a la producción de C5a que posteriormente contribuye a estas enfermedades (Karsten, C. M. y J. Kohl (2012) *Immunobiology* 217(11): 1067-1079). En modelos animales que reproducen los mecanismos de activación de IC del complemento, se ha demostrado que C5aR desempeña un papel importante. Los estudios muestran que los ratones con deficiencia de C5aR y el uso de un antagonista peptídico de C5aR dan como resultado protección contra la lesión tisular inducida por los IC (Strachan, A. J., et al. (2000) *J Immunol* 164(12): 6560-6565; Kohl, J. y J. E. Gessner (1999) *Mol Immunol* 36(13-14): 893-903; Baumann, U., et al. (2000) *J Immunol* 164(2): 1065-1070). Por lo tanto, los inhibidores de C5aR podrían ser útiles para tratar enfermedades de CI, incluidas las enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide (Jose, P. J., et al. (1990) *Ann Rheum Dis* 49(10): 747-752; Grant, EP, et al. (2002) *J Exp Med* 196(11): 1461-1471; Yuan, G., et al. (2003) *Chin Med J (Engl)* 116(9): 1408-1412), osteoartritis, lupus eritematoso sistémico (Porcel, J. M., et al. (1995) *Clin Immunol Immunopathol* 74(3): 283-288; Pawaria, S., et al. (2014) *J Immunol* 193(7): 3288-3295), nefritis por lupus (Bao, L, et al. (2005) *Eur J Immunol* 35(8): 2496-2506), glomerulonefritis por lupus y Nefropatía por IgA (Liu, L., et al. (2014) *J Clin Immunol* 34(2): 224-232), nefritis de Heyman, nefritis membranosa y otras formas de glomerulonefritis, vasculitis, dermatomiositis (Fiebiger, E., et al. (1998) *J Clin Invest* 101(1): 243-251), pénfigo, esclerosis sistémica (esclerodermia) (Sprott, H., et al. (2000) *J Rheumatol* 27(2): 402-404), asma bronquial, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas) (Ma, R., et al. (2013) *J Clin Immunol* 33(1): 172-178), inmunovascularitis y microangiopatías trombóticas mediadas por el complemento, incluidas el síndrome urémico hemolítico atípico (Song, D., et al. (2015) *Am J Reprod Immunol* 74(4): 345-356; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) *Ther Adv Hematol* 6(4): 171-185), crioglobulinemia mixta, dermatitis atópica (Neuber, K., R. et al. (1991) *Immunology* 73(1): 83-87; Dang, L. et al. (2015) *Mol Med Rep* 11(6): 4183-4189), y urticaria crónica (Kaplan, A. P. (2004) *J Allergy Clin Immunol* 114(3): 465-474; Yan, S., et al. (2014) *J Dermatol Sci* 76(3): 240-245). Además, se ha demostrado que el compuesto eculizumab tiene utilidad potencial para el tratamiento de la miastenia grave y el síndrome antifosfolípido.

C5a está presente en placas psoriásicas y la expresión de C5aR también se ha informado en psoriasis, en la que las células T, los mastocitos neutrófilos y las células dendríticas están involucradas en la patogénesis de la enfermedad y son quimiotácticas para C5a (Diani, M., G. Altomare y E. Reali (2015) Autoimmun Rev 14(4): 286-292). La acumulación de neutrófilos debajo del estrato córneo se observa en las áreas altamente inflamadas de las placas psoriásicas, y los extractos de lesiones psoriásicas (escamas) contienen niveles muy elevados de C5a y exhiben una potente actividad quimiotáctica hacia los neutrófilos, un efecto que puede inhibirse mediante la adición de un anticuerpo C5a. Además, las células T y los neutrófilos son quimioatraídos por C5a en determinadas condiciones (Nataf, S., et al. (1999) J Immunol 162(7): 4018-4023; Tsuji, R. F., et al. (2000) J Immunol 165(3): 1588-1598; Werfel, T., et al. (1997) Arch Dermatol Res 289(2): 83-86; Mrowietz, U., et al. (2001) Exp Dermatol 10(4): 238- 245), lo que significa que los antagonistas de C5aR pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la psoriasis. Además, el complemento ha sido implicado en la patogénesis del glaucoma (Howell et al. (2011), J. Clin. Invest. 121(4): 1429-1444). Además, existe evidencia experimental que sugiere un papel beneficioso de los antagonistas de C5aR en el tratamiento del cáncer con bloqueadores de puntos de control. Por ejemplo, se ha informado que un anticuerpo contra el receptor C5aR (IPH5401) es eficaz en modelos murinos de cáncer (página web Innate Pharma-IPH5401, 2018; <https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-mab-anti-c5ar-first-class-anti-c5ar-mab>; Zah H., et al. (2017) Oncoimmunology 6(10): e1349587; Wang Y., et al., (2016) Cancer Discovery 6(9) 1022-1035).

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas moléculas orgánicas pequeñas moduladoras del receptor C5a (C5aR), especialmente antagonistas del C5aR, que podrían ser útiles para inhibir eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con la activación de C5aR.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas a base de lípidos, que son autoemulsionantes, automicroemulsionantes o autonanoemulsionantes en medio acuoso, para la administración oral del COMPUESTO; por lo tanto, se forma un sistema de administración de medicamentos autoemulsionante (SEDDS), un sistema de administración de medicamentos automicroemulsionante (SMEDDS) o un sistema de administración de medicamentos autonanoemulsionante (SNEDDS).

El documento WO 2005/063209 A1 divulga sistemas automicroemulsionantes para lograr una biodisponibilidad oral adecuada, apropiada carga y estabilidad de medicamentos. El sistema de suministro de medicamentos abarca un compuesto (1) escasamente soluble en agua, 14 % de etanolato, 36 % de aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40 como tensioactivo hidrofílico, 24 % de monocaprilato de propilenglicol como excipiente lipofílico, 25 % de éter monoetilico de dietilenglicol purificado. La Tabla 4 divulga composiciones con Cremophor RH40 como tensioactivo hidrofílico y Capryol 90 (excipiente lipofílico).

Pouton et al., propusieron originalmente en 2000 una clasificación de los sistemas de administración basados en lípidos (véase, por ejemplo, C.W. Pouton, Eur. J. Pharm. Sci. 11 (2000) 893-898; Feeney et al.; Advanced Drug Delivery Reviews 101 (2016) 167-194), y se puede resumir de la siguiente manera:

Aceites Tipo I	SEDDS Tipo II	SEDDS, SMEDDS o SNEDDS Tipo IIIA/Tipo IIIB	Sin lípidos Tipo IV
Lípidos sin tensioactivo	Ningún componente soluble en agua	Incluye excipiente de lípidos y tensioactivos solubles en agua y posiblemente codisolventes	Comprende únicamente tensioactivos solubles en agua y codisolventes
Sin dispersión o de dispersión limitada	Emulsión	Tipo IIIA: emulsión fina Tipo IIIB: dispersión transparente	Solución micelar
Requiere digestión	Será digerido	La digestión puede no ser necesaria	Digestión limitada

Tras la dilución en medio acuoso, las composiciones del Tipo IIIA normalmente muestran cierta pérdida en la capacidad de disolvente, y especialmente para las composiciones Tipo IIIB y Tipo IV se pueden observar cambios de fase significativos y una posible pérdida de capacidad disolvente. Por lo tanto, la capacidad disolvente tras la dilución puede ser importante para la selección de excipientes particulares en tales composiciones para un ingrediente activo determinado. Las composiciones típicas para los diferentes sistemas de administración basados en lípidos se pueden resumir como sigue:

Excipientes en la formulación	Contenido de la formulación (% p/p)				
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIa	Tipo IIIB	Tipo IV
Aceites (triglicéridos o mono y diglicéridos mixtos)	100 %	40-80 %	40-80 %	< 20 %	-
Tensoactivos insolubles en agua (HLB < 12)	-	20-60 %	-	-	0-20 %
Tensoactivos solubles en agua (HLB > 12)	-	-	20-40 %	20-50 %	30-80 %
Codisolventes hidrofílicos	-	-	0-40 %	20-50 %	0-50 %

5 Tales composiciones farmacéuticas basadas en lípidos generalmente forman una mezcla isotrópica, en la que normalmente el ingrediente activo se disuelve en excipientes líquidos o semisólidos. Por lo tanto, puede considerarse importante un buen perfil de solubilidad sin precipitación del ingrediente activo de los excipientes, así como un buen perfil de dispersión y/o digestión sin precipitación del ingrediente activo cuando se administra en el tracto gastrointestinal. Estas propiedades pueden ensayarse utilizando ensayos *in vitro* bien conocidos. Además, una composición que abarca el COMPUESTO puede ser susceptible a la degradación oxidativa del ingrediente activo. Por lo tanto, una composición farmacéutica adecuada del COMPUESTO requiere una buena estabilidad química del compuesto en dicha formulación.

10 Se ha descubierto que el compuesto BCS de clase II 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona se puede formular en composiciones basadas en lípidos que son sistemas de administración de medicamentos autoemulsionantes (SEDDS), sistemas de administración de medicamentos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistemas de administración de medicamentos autonanoemulsificantes (SMEDDS), adecuados para un producto farmacéutico destinado a la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR. Tales composiciones farmacéuticas autoemulsionantes, automicroemulsionantes o autonanoemulsionantes (SEDDS, SMEDDS o SNEDDS) pueden tener propiedades beneficiosas tales como una buena biodisponibilidad y/o estabilidad química y/o estabilidad física. Además, estas composiciones pueden ser adecuadas para una carga de medicamento relativamente alta; y puede conducir a una rápida absorción *in vivo* del ingrediente activo proporcionando un inicio breve del efecto farmacológico, y/o permitir una variabilidad de la absorción entre sujetos *in vivo* en comparación con formulaciones alternativas o estándar.

25 Las composiciones particulares de la presente invención son composiciones SEDDS, SMEDDS o SNEDDS y son similares al subconjunto particular de sistemas de Tipo III clasificados por Pouton et al.; es decir, estas composiciones comprenden uno o más excipientes lipofílicos, uno o más tensioactivos hidrofílicos y, opcionalmente, uno o más codisolventes hidrofílicos. Ciertas composiciones preferidas se caracterizan porque comprenden uno o más excipientes lipofílicos que son tensioactivos hidrófobos, uno o más tensioactivos hidrofílicos y preferiblemente uno o más codisolventes hidrofílicos.

30 Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en una forma cristalina 1 obtenida en el Ejemplo 2. El diagrama de difracción de rayos X muestra picos que tienen una intensidad relativa, en comparación con el pico más intenso en el diagrama, de los siguientes porcentajes (intensidades de pico relativas dadas entre paréntesis) en los ángulos de refracción 2theta indicados (se informan picos seleccionados del intervalo 3-30° 2theta): 6,2° (22 %), 9,5° (100 %), 13,9° (16 %), 14,4° (42 %), 15,3° (13 %), 15,7° (35 %), 18,4° (15 %), 18,6° (28 %), 20,0° (15 %), 21,5° (8 %), 23,6° (37 %), 24,9° (13 %) y 25,8° (14 %).

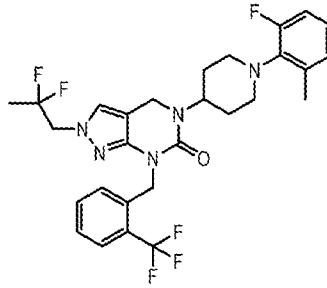
40 Para evitar cualquier duda, los picos enumerados anteriormente describen los resultados experimentales de la difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1. Se entiende que, a diferencia de la lista de picos anterior, sólo se requiere una selección de picos característicos para y caracterizar inequívocamente el COMPUESTO en la forma cristalina respectiva de la presente invención.

45 En los diagramas de difracción de rayos X de la Fig. 1, el ángulo de refracción 2theta (2θ) se representa en el eje horizontal y los recuentos en el eje vertical.

La Figura 2 muestra el diagrama de difracción de rayos X en polvo del COMPUESTO en forma amorfa obtenido en el Ejemplo 1.

50 Descripción detallada de la invención

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que son sistemas de administración de medicamentos autoemulsionantes (SEDDS), sistemas de administración de medicamentos automicroemulsionantes (SMEDDS) o sistemas de administración de medicamentos autonanoemulsionantes (SNEDDS), comprendiendo dichas composiciones farmacéuticas el compuesto 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona (COMPUESTO):



en la que el COMPUESTO está en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (preferiblemente en forma de base libre);

5 en la que dichas composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla de excipientes que comprenden

- uno o más excipientes lipofílicos (que son especialmente uno o más tensioactivos hidrófobos y/o uno o más excipientes oleosos);
- uno o más tensioactivos hidrofílicos; y
- 10 • opcionalmente uno o más codisolventes hidrofílicos.

2) Otra realización se refiere a las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la realización 1), en las que dicha mezcla de excipientes comprende

- 15 • un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de uno o más excipientes lipofílicos (que son especialmente uno o más tensioactivos hidrófobos y/o uno o más excipientes oleosos);
- un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de uno o más tensioactivos hidrofílicos; y
- un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o más codisolventes hidrofílicos,

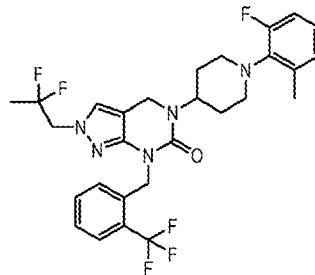
20 en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100;

en la que preferiblemente la cantidad total de tensioactivo(s) hidrofílico(s) es al menos aproximadamente un 10 % en peso mayor que la cantidad total de excipiente(s) lipofílico(s).

25 Tales composiciones farmacéuticas de las realizaciones 1) o 2) comprenden preferiblemente COMPUESTO en una cantidad total de aproximadamente 0,05 % en peso a 5 % en peso, en particular en una cantidad total de aproximadamente 0,075 % en peso a aproximadamente 3 % en peso. Dicha mezcla de excipientes está preferiblemente presente en dichas composiciones farmacéuticas en una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso, especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso, en la que el % en peso total de dicha composición farmacéutica es 100. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente ingredientes o aditivos convencionales, en los que dichos ingredientes o aditivos convencionales se seleccionan notablemente entre uno o más polímeros que incluyen inhibidores de la cristalización poliméricos, uno o más antioxidantes, uno o más ácidos y/o uno o más agentes quelantes; especialmente uno o más antioxidantes. Preferiblemente, dichas composiciones farmacéuticas son química y físicamente estables durante un cierto período de tiempo, tal como especialmente 1 año o más.

3) Un segundo aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, especialmente a composiciones farmacéuticas de acuerdo con las realizaciones 1) o 2), que comprenden

- 40 • el compuesto 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona:



45 en las que el COMPUESTO está en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (preferiblemente en forma de base libre);

y

• una mezcla de excipientes que comprende:

➤ un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de uno o más excipientes lipofílicos, en la que dichos excipientes lipofílicos se seleccionan independientemente de

■ tensioactivos hidrófobos seleccionados entre monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina; y/o

■ excipientes oleosos seleccionados entre aceites triglicéridos de cadena mediana y diésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;

➤ un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de uno o más tensioactivos hidrofílicos, en la que dichos tensioactivos hidrofílicos se seleccionan independientemente de lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol; y

➤ un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o más codisolventes hidrofílicos; en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100;

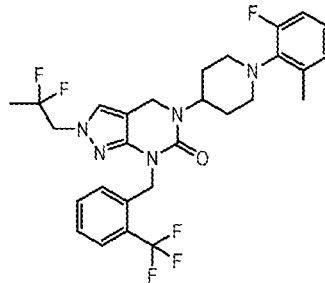
en la que preferiblemente la cantidad total de tensioactivos hidrofílicos es mayor, especialmente al menos aproximadamente 10 % en peso mayor (con respecto al respectivo % en peso en la mezcla de excipientes) que la cantidad total de los respectivos excipientes lipofílicos.

4) Otra realización se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), comprendiendo dichas composiciones

• el compuesto 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona:

4) Otra realización se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), comprendiendo dichas composiciones

el compuesto 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona:



en la que el COMPUESTO está en forma de base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (preferiblemente en forma de base libre);

y

• una mezcla de excipientes que comprende:

➤ aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico se selecciona independientemente entre

■ tensioactivos hidrófobos seleccionados entre monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina; o

■ excipientes oleosos seleccionados entre aceites triglicéridos de cadena mediana y diésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;

➤ aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico se selecciona independientemente entre lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol; y

➤ un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o más codisolventes hidrofílicos; en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100;

en la que preferiblemente la cantidad total de tensioactivo hidrofílico es mayor, especialmente al menos aproximadamente un 10 % en peso mayor (con respecto al % en peso respectivo en la mezcla de excipientes) que la cantidad total del excipiente lipofílico.

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, excipientes, enfermedades y similares, se pretende que signifique también un único compuesto, sal o similares.

Cualquier referencia a COMPUESTO debe entenderse como una referencia también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y conveniente. Preferiblemente, COMPUESTO se refiere a la base libre.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para referencia, véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

El término "que comprende" significa en el contexto de la presente invención que la composición respectiva contiene ingrediente(s)/excipiente(s) de un determinado tipo/familia (por ejemplo, un aceite triglicérido de cadena media) solo el(los) ingrediente(s)/excipiente(s) especificado(s) (por ejemplo, un aceite triglicérido de cadena mediana que es un tricaprilato/caprato de glicerilo) en los intervalos o cantidades relativos especificados, y ningún otro ingrediente(s)/excipiente(s) del mismo tipo/familia. Sin embargo, dichas composiciones pueden contener ingredientes/excipientes adicionales, entendiéndose que dichos ingredientes/excipientes adicionales no estarán presentes en una cantidad que cambiaría significativamente las propiedades características de la composición respectiva. Así, por ejemplo, estarían abarcados, por ejemplo, la adición de un ingrediente activo adicional, o de ingredientes o aditivos convencionales adicionales tales como uno o más polímeros que incluyen inhibidores de la cristalización poliméricos, uno o más antioxidantes, uno o más ácidos, uno o más agentes quelantes, etc. En general, se debe entender que el término "que comprende" se refiere a la composición respectiva que consiste esencialmente en el(los) ingrediente(s)/excipiente(s) especificado(s) en las cantidades especificadas; preferiblemente (para el término "que comprende") en una cantidad de al menos 90, en particular de al menos 95 por ciento en peso del total de dicha composición; es decir, los ingredientes/excipientes adicionales no excederían el 10, en particular el 5 por ciento en peso del total de la composición respectiva.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se envasará preferentemente en cápsulas. En la presente invención se puede utilizar cualquier tipo de cápsula que habitualmente se utiliza para contener composiciones farmacéuticas en forma líquida o semisólida. Tales cápsulas pueden ser cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa o, notablemente, cápsulas de gelatina tales como, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda. Preferiblemente, tales cápsulas son cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas pueden llenarse bajo una atmósfera de gas inerte (tal como, notablemente, una atmósfera de nitrógeno o una atmósfera de argón). Dicha atmósfera de gas inerte puede reducir la degradación oxidativa del ingrediente activo. Para las cápsulas anteriores se pueden utilizar medios de envasado convencionales tales como blísteres de aluminio. En una realización, se usa gas inerte (tal como nitrógeno) para purgar el oxígeno durante la etapa de formación de blísteres.

Las presentes composiciones son mezclas isotrópicas, que normalmente son líquidas o semisólidas, y que contienen COMPUESTO, preferiblemente en forma de base libre. Tales mezclas isotrópicas son especialmente aquellas en las que el ingrediente activo se disuelve en la mezcla de excipientes, en las que los excipientes son líquidos o semisólidos. El COMPUESTO o una sal del mismo se puede usar para la preparación de las presentes composiciones en forma amorfa, o en una o más formas cristalinas, o en mezclas de formas amorfas y cristalinas. Las formas cristalinas de la base libre del COMPUESTO, del COMPUESTO en forma de sal o los cocrisales de base libre del COMPUESTO pueden ser formas anhidras o de solvato o hidrato. Dichas formas de sal y formas morfológicas están incluidas en el alcance del COMPUESTO. Preferiblemente, el COMPUESTO se usa en forma cristalina de la base libre, especialmente una forma cristalina anhidra de la base libre. Las presentes composiciones abarcan el COMPUESTO en forma esencialmente pura. Es posible que sea necesario ajustar la cantidad de % en peso de COMPUESTO para tener en cuenta la pureza química real, o la presencia de un formador de cocrystal, un formador de sal tal como un ácido, un solvato o un hidrato.

El término "excipiente lipofílico" en el contexto de la presente invención se refiere a tensioactivo(s) hidrófobo(s) y excipiente(s) oleoso(s), incluyendo cualquier mezcla de los mismos; adecuado para constituir una composición SEDDS, SMEDDS o SNEDDS. Preferiblemente, el término se refiere a tensioactivos hidrófobos, especialmente a monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol.

El término "tensioactivo hidrófobo" en el contexto de la presente invención se refiere a uno o más tensioactivo(s) hidrófobo(s) adecuados para constituir una composición de SEDDS, SMEDDS o SNEDDS; y notablemente puede definirse como referencia a monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (preferidos), mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina o ésteres de ácidos grasos de sorbitán.

El término "excipiente oleoso" en el contexto de la presente invención se refiere a uno o más aceites/excipiente(s) oleoso(s) insolubles en agua adecuados para constituir una composición de SEDDS, SMEDDS o SNEDDS; y notablemente puede definirse como una referencia a aceites triglicéridos de cadena mediana o diésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol.

El término "tensioactivo hidrofílico" en el contexto de la presente invención se refiere a uno o más tensioactivos hidrofílicos, adecuados para constituir una composición de SEDDS, SMEDDS o SNEDDS; y notablemente puede definirse como referencia a lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol (preferidos), mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol, o ésteres de ácidos grasos de sorbitán formando derivados con polietilenglicol. Ejemplos preferidos de tales tensioactivos hidrofílicos son lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol tales como aceites de ricino hidrogenados formando derivados con polietilenglicol (tales como especialmente Kolliphor® RH40). Otros ejemplos de lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol son aceites de ricino formando derivados con polietilenglicol (tales como especialmente Kolliphor™ EL), vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000), o ácido hidroxiesteárico que forma un derivado con polietilenglicol (tal como especialmente Solutol® HS15).

Ciertos excipientes como los utilizados dentro del alcance de la presente invención pueden definirse como tensioactivos. Dichos tensioactivos pueden definirse además por su respectivo valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB). El valor de HLB es un parámetro empírico comúnmente utilizado para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas de compuestos anfífilos no iónicos. Los tensioactivos con valores de HLB más bajos (generalmente iguales o inferiores a aproximadamente 8) son más hidrófobos (tensioactivo hidrófobo), mientras que los tensioactivos con valores de HLB más altos (generalmente iguales o mayores que aproximadamente 12) son más hidrofílicos y muestran una mayor solubilidad en medio acuoso (tensioactivo hidrofílico).

Notablemente, tensioactivos hidrófobos adecuados para la presente invención, tales como especialmente monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (por ejemplo, monocaprilato de propilenglicol), mono o diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina (por ejemplo, mono/dicaprilato de glicerilo), o ésteres de ácidos grasos de sorbitán, tienen un valor de HLB de aproximadamente 8 o inferior, en particular de aproximadamente 6. Dichos tensioactivos hidrófobos pueden, por lo tanto, definirse como excipientes lipofílicos.

Asimismo, los tensioactivos hidrofílicos adecuados para la presente invención, tales como especialmente lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol, mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de sorbitán formando derivados con polietilenglicol, generalmente tienen un valor de HLB de aproximadamente 12 o mayor.

Preferiblemente, para las composiciones de la presente invención, la cantidad total de tensioactivo(s) hidrofílico(s) es mayor, especialmente al menos aproximadamente un 10 % en peso mayor (con respecto al % en peso respectivo en la mezcla de excipientes) que la cantidad total del(de los) respectivo(s) excipiente(s) lipofílico(s).

Los tensioactivos, especialmente los productos tensioactivos disponibles comercialmente, normalmente no son compuestos puros, sino que pueden ser mezclas más bien complejas de compuestos que contienen un componente tensioactivo principal primario. Estos productos tensioactivos disponibles comercialmente pueden contener cantidades variables de dicho componente tensioactivo principal primario y cantidades residuales de componentes adicionales tales como, por ejemplo, sus correspondientes (poli)ésteres de ácidos grasos o ácidos grasos; así como cantidades variables de disolventes, como agua, o disolventes orgánicos como etanol o 1,2-propanodiol o, en el caso de lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol disponibles comercialmente, polietilenglicoles residuales (que pueden surgir del proceso de producción química). Si está presente, el peso total de las cantidades residuales de componentes adicionales (con respecto al peso total del producto tensioactivo respectivo) preferiblemente está por debajo de aproximadamente el 55 % en peso, en particular es de aproximadamente el 10 al 30 % en peso, dependiendo del producto comercial respectivo. Los componentes adicionales residuales antes mencionados están incluidos en el alcance de los términos tensioactivo hidrofílico, excipiente lipofílico, tensioactivo hidrófobo, aceite, excipiente oleoso, como se usa en el presente documento.

Si no se indica explícitamente lo contrario, se supone que los tensioactivos utilizados dentro del alcance de la presente invención contienen preferiblemente dicho componente tensioactivo principal primario en una cantidad mayor que aproximadamente 45 % en peso, especialmente mayor que aproximadamente 65 % en peso, en particular mayor que aproximadamente 90 % en peso por peso total del tensioactivo respectivo. Notablemente, los tensioactivos están esencialmente desprovistos de ácidos grasos libres (es decir, contienen menos del 10 % en peso de ácidos grasos libres por peso total del tensioactivo respectivo, en particular menos del 5 % en peso, especialmente menos del 1 % en peso) y contienen menos del 15 % en peso (notablemente menos del 10 % en peso, especialmente menos del 5 % en peso) de etanol o agua por peso total del tensioactivo respectivo.

El término "ácido graso", como se utiliza en el presente documento, se refiere a ácidos carboxílicos de cadena lineal saturados o parcialmente insaturados que tienen de 6 a 28 átomos de carbono, preferiblemente de 8 a 20 átomos de carbono.

El término "éster de ácido graso" se refiere a un éster compuesto de un componente alcohólico como se especifica explícitamente [es decir, glicerina o 1,2-propanodiol (propilenglicol)]; y uno o más componentes de ácidos grasos como se definió anteriormente y como se especifica explícitamente.

El término "cadena media" en el contexto de los lípidos se refiere a lípidos que tienen una cadena de carbono de una longitud de 6 a 12 átomos de carbono. Dentro de los ácidos grasos, los ácidos grasos de cadena mediana pueden definirse por tanto como aquellos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 8 a 10 átomos de carbono. Ejemplos son ácido caprílico, ácido cáprico o ácido láurico, especialmente ácido caprílico y ácido cáprico.

Asimismo, el término "cadena larga" en el contexto de lípidos se refiere a lípidos que tienen una cadena de carbono lineal o ramificada con una longitud de cadena principal de 14 o más átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 20 átomos de carbono. Dentro de los ácidos grasos, se puede definir que los ácidos grasos de cadena larga tienen 14 o más átomos de carbono, preferiblemente de 14 a 20 átomos de carbono. Algunos ejemplos son el ácido mirístico, el ácido palmítico, el ácido esteárico, el ácido 12-hidroxiesteárico, el ácido ricinoleico y el ácido araquídico.

Los lípidos de cadena larga pueden definirse como ácidos grasos de cadena larga y ésteres internos de los mismos (tales como, por ejemplo, ácido 12-((12-hidroxi-estearil)oxi)-esteárico), ésteres de ácidos grasos de cadena larga mono, di y triglicéridos, mono y diésteres de ácidos grasos de cadena larga de 1,2-propanodiol, ceras de cadena larga y vitaminas liposolubles de cadena larga (tales como especialmente vitamina E, incluido el succinato de vitamina E).

El término "monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol" se refiere a un tensioactivo hidrófobo, especialmente como un producto disponible comercialmente, que contiene como componente principal un monopropilenglicolato compuesto del componente alcohólico 1,2-propanodiol (propilenglicol) y una fracción de ácido graso de cadena mediana (es decir, el segundo grupo hidroxilo del 1,2-propanodiol no está sustituido). Un ejemplo es el monocaprilato de propilenglicol [tal como Capryol™ (especialmente Capryol™ 90)]. Para evitar dudas, el término "monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol" incluye productos que comprenden dicho componente principal primario y como componente secundario una pequeña fracción del diéster correspondiente. Los monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol contienen dicho componente principal primario en una cantidad superior a aproximadamente el 45 %, especialmente superior a aproximadamente el 75 % en peso, en particular superior a aproximadamente el 90 % en peso por peso total del excipiente. Para la presente invención se utiliza monocaprilato de propilenglicol, disponible a través de proveedores comerciales, preferiblemente Capryol™ (especialmente Capryol™ 90) de Gattefossé. Productos comerciales alternativos son, por ejemplo, Lauroglycol™ de Gattefossé.

El término "mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina" se refiere a un tensioactivo hidrófobo, especialmente como un producto disponible comercialmente, que contiene como componente principal primario un mono y/o diglicerato compuesto del componente alcohólico glicerina (propan-1,2,3-triol) y uno o dos fracciones de ácido graso de cadena mediana (es decir, uno o dos grupos hidroxilo de glicerina no están sustituidos). Ejemplos preferidos de mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina son mono/dicaprilatos de glicerilo disponibles comercialmente (tales como Capmul® MCM producido por Abitec). Si bien todos los grados de la línea de productos Capmul® MCM son adecuados para su uso en la presente invención, puede ser deseable utilizar el grado de la Farmacopea Europea (EP), ya que incluye 3 % de glicerol, mientras que el grado del Formulario Nacional (NF) de EE. UU. incluye 7 % de glicerol. Productos comerciales alternativos son, por ejemplo, Capmul® MCM C8 o Capmul® MCM C10 producidos por Abitec; Imwitor® 742 o Imwitor® 988 producidos por Sasol Alemania GMBH.

El término "ésteres de ácidos grasos de sorbitán" se refiere a un tensioactivo hidrófobo, especialmente como un producto disponible comercialmente, que contiene como componente principal primario un sorbitán, que está esterificado (en general, monoesterificado) con un ácido graso de cadena mediana superior (por ejemplo, C₁₂) o de cadena larga. El monolaurato de sorbitán, el monopalmitato de sorbitán, el monoestearato de sorbitán, el monooleato de sorbitán son productos comerciales típicos, por ejemplo, producidos por Croda International como los productos Span® 20, Span® 40, Span® 60 y, respectivamente, Span® 80.

El término "aceite triglicérido de cadena media" (aceite MCT) se refiere a un excipiente oleoso, especialmente como un producto disponible comercialmente que contiene como componente principal primario un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina, es decir glicerina que está esterificada en cada uno de sus tres grupos hidroxilo con un ácido graso de cadena media, en la que se entiende que los ácidos grasos de cadena mediana unidos a una misma molécula de glicerina pueden ser iguales o diferentes; y en la que se entiende que el término abarca mezclas de diferentes ésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina. Estas mezclas pueden estar presentes en determinados productos comerciales. Un ejemplo preferido de dicho triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina es el tricaprilato/caprato de glicerilo. Los triésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina disponibles a través de proveedores comerciales son preferiblemente aceites Captex® MCT (tales como, por ejemplo, Captex® 300, Captex® 350, Captex® 355 producidos por Abitec), Miglyol®810, Miglyol®812 o Miglyol®8108 producidos por Sasol Alemania GMBH; Neobee® M5 de la empresa Stepan; Crodamol® GTC/C producido por Croda Inc.; y Labrafac® Lipophile WL 1349 producido por el Grupo Gattefossé. El preferido es Miglyol®812.

El término "diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol" se refiere a un excipiente oleoso, especialmente como un producto disponible comercialmente que contiene como componente principal primario un dipropilenglicolato compuesto del componente alcohólico 1,2-propanodiol (propilenglicol) y dos fracciones de ácido graso de cadena mediana (es decir, ambos grupos hidroxilo de 1,2-propanodiol están esterificados con un ácido graso de cadena media, en la que se entiende que los ácidos grasos de cadena mediana unidos a la misma molécula de

1,2-propanodiol pueden ser iguales o diferentes; y en la que se entiende que el término abarca mezclas de diferentes ésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol). Estas mezclas se pueden utilizar en determinados productos comerciales. Un ejemplo preferido de tal diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol es dicaprilato/dicaprato de propilenglicol. El diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol disponible a través de proveedores comerciales es preferiblemente Labrafac™ PG producido por el Grupo Gattefossé y Captex® 200 producido por Abitec Corporation.

El término "lípidos de cadena larga que forma un derivado con polietilenglicol" se refiere a un tensioactivo hidrofílico, especialmente como un producto disponible comercialmente, que contiene como componente principal primario un lípido de cadena larga (tal como ácidos grasos de cadena larga que incluyen ácidos grasos de cadena larga sustituidos con hidroxilo tales como ácido 12-hidroxiesteárico o una mezcla de ácido 12-hidroxiesteárico y ácido 12-((12-hidroxiesteoril)oxi)-esteárico, succinato de vitamina E, aceite de ricino o aceite de ricino especialmente hidrogenado), en la que dicho lípido de cadena larga a su vez se derivatiza (en general mediante reacción química con óxido de etileno) en uno o más grupos hidroxilo y/o ácido carboxílico libres, según sea el caso, con polietilenglicol. Ejemplos son ácido 12-hidroxiesteárico que forma un derivado con polietilenglicol, succinato de vitamina E que forma un derivado con polietilenglicol, aceites de ricino formando derivados con polietilenglicol y, especialmente, aceites de ricino hidrogenados formando derivados con polietilenglicol. Los lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol adecuados para la presente invención generalmente tienen un valor de HLB de aproximadamente 12 o mayor, en particular entre aproximadamente 12 y 15. Los valores de HLB informados pueden ser característicos del producto respectivo y generalmente varían entre diferentes productos comerciales incluso cuando contienen el mismo componente tensioactivo principal primario. La formación de derivados del polietilenglicol consiste preferentemente en de 5 a 60 moles de PEG por mol de lípido, en particular de 10 a 50 moles de PEG por mol del respectivo lípido de cadena larga. En general, los lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol disponibles comercialmente pueden contener diversas cantidades de polietilenglicol libre.

Un ejemplo preferido de tales lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol es "aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol", término que se refiere a un tensioactivo hidrofílico no iónico, especialmente un producto tensioactivo disponible comercialmente, que contiene como el componente tensioactivo principal primario aceite de ricino hidrogenado, un triéster de ácido graso (triglicérido) de 1,2,3-propanotriol compuesto por el componente alcohólico 1,2,3-propanotriol y tres fracciones de ácido ricinoleico que a su vez están hidrogenados y cuyo triglicérido se derivatiza con polietilenglicol. La formación de derivados con polietilenglicol consta preferentemente de 5 a 60 moles de PEG por mol de triglicérido, en particular de 20 a 50, especialmente de 25 a 45 moles de PEG por mol de triglicérido. Ejemplos de tales aceites de ricino hidrogenados formando derivados con polietilenglicol son aceite de ricino hidrogenado PEG-20, PEG-25, PEG-30, PEG-40, PEG-45, PEG-50 o PEG-60; disponibles comercialmente, por ejemplo, como Kolliphor® RH, anteriormente denominados variantes de Cremophor® RH, que comprenden aceite de ricino hidrogenado tal como especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40: Kolliphor® RH40, o equivalentes del mismo. Los aceites de ricino hidrogenados formando derivados con polietilenglicol contienen preferiblemente dicho componente tensioactivo principal primario en una cantidad mayor que aproximadamente 45 % en peso, en particular mayor que aproximadamente 75 % en peso, especialmente mayor que aproximadamente 90 % en peso por peso total del excipiente. Para la presente invención se utiliza aceite de ricino hidrogenado que forma derivados con PEG disponible a través de proveedores comerciales; preferiblemente para la presente invención se usa aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (tal como Kolliphor® RH40, anteriormente llamado Cremophor® RH40 de BASF).

Otro ejemplo de lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol es el "aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol" (ricinoleato de macroglicol o aceite de ricino polyoxyl), disponible comercialmente, por ejemplo, como Kolliphor® EL, anteriormente denominado variantes de Cremophor®, que comprenden aceite de ricino tal como especialmente aceite de ricino PEG-35: Kolliphor® EL, o equivalentes del mismo.

Otro ejemplo de lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol es el ácido 12-hidroxiesteárico que forma un derivado con polietilenglicol. El ácido 12-hidroxiesteárico que forma un derivado con polietilenglicol disponible comercialmente contiene como componente tensioactivo principal primario una mezcla de ésteres de polietilenglicol del ácido 12-hidroxiesteárico y ésteres de polietilenglicol del ácido 12-((12-hidroxiesteoril)oxi)-esteárico. Además, dicho ácido 12-hidroxiesteárico que forma un derivado con polietilenglicol comercial puede contener diversas cantidades (por ejemplo, aproximadamente 30 % en peso en Kolliphor® HS15) de polietilenglicol libre. Además, pueden estar presentes pequeñas cantidades de ácido 12-hidroxiesteárico esterificado en el grupo 12-hidroxilo con polietilenglicol. Se prefiere el Kolliphor® HS15 (anteriormente Solutol® HS15), disponible comercialmente, que se obtiene haciendo reaccionar aproximadamente 15 moles de óxido de etileno con 1 mol de ácido 12-hidroxiesteárico.

Otro ejemplo de lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol es la vitamina E TPGS (succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000).

El término "mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol" se refiere a un tensioactivo hidrofílico, especialmente como un producto disponible comercialmente, que contiene como componente principal primario un mono/diéster lipídico de ácido graso de cadena mediana de glicerina (tal como mono/dicaprilato/caprato de glicerilo), en la que dicho mono/diéster lipídico de ácido graso de cadena mediana a su

vez se derivatiza (en general mediante reacción química con óxido de etileno) en uno o más grupos de hidroxilo libre y/o ácido carboxílico, según sea el caso, con polietilenglicol. Los mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol adecuados para la presente invención generalmente tienen un valor de HLB de aproximadamente 12 o mayor, en particular entre aproximadamente 12 y 15. Los valores de HLB informados pueden ser característicos del producto respectivo y generalmente varían entre diferentes productos comerciales incluso cuando contienen el mismo componente tensioactivo principal primario. La formación de derivados del polietilenglicol consiste preferentemente en 5 a 20 moles de PEG por mol de lípido, en particular de 5 a 10 moles de PEG por mol del respectivo lípido de cadena media. En general, los mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol disponibles comercialmente pueden contener diversas cantidades de polietilenglicol libre. Los mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol contienen preferiblemente dicho componente tensioactivo principal primario en una cantidad mayor que aproximadamente 45 % en peso, en particular mayor que aproximadamente 75 % en peso, especialmente mayor que aproximadamente 90 % en peso por peso total del excipiente. Dichos mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol están disponibles comercialmente, por ejemplo, como productos que consisten principalmente en mono y diésteres de glicerina PEG-8 de ácido caprílico (C8) y/o cáprico (C10), y una pequeña fracción de mono, di y triglicéridos, por ejemplo, Labrasol® ALF de Gattefossé, o equivalentes del mismo.

El término "ésteres de ácidos grasos de sorbitán que forma un derivado con polietilenglicol" se refiere a un tensioactivo hidrofílico, especialmente como un producto disponible comercialmente, que contiene como componente principal primario un sorbitán que forma un derivado con polietilenglicol, que a su vez está esterificado (en general monoesterificado) con una mayor cadena mediana (por ejemplo, C₁₂) o ácido graso de cadena larga. La formación de derivados de polietilenglicol consiste preferiblemente en un total de aproximadamente 20 moles de polietilenglicol por mol de sorbitán, en la que polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán polioxietileno (20)), polisorbato 40 (monopalmitato de sorbitán polioxietileno (20)), polisorbato 60 (monoestearato de sorbitán polioxietileno (20)), polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietileno (20)) son productos comerciales típicos, por ejemplo, producido por Croda International como productos Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60 y, respectivamente, Tween® 80.

Polietilenglicol (PEG) se refiere a un oligómero o polímero de óxido de etileno y generalmente se prepara mediante polimerización de óxido de etileno. Los números generalmente incluidos en los nombres de los PEG indican sus pesos moleculares promedio (por ejemplo, un PEG con un peso molecular promedio de aproximadamente 400 dalton se etiquetaría como PEG 400). En general, los PEG incluyen moléculas con una distribución de pesos moleculares (es decir, son polidispersos). Los polietilenglicoles líquidos o semisólidos son generalmente PEG de menor peso molecular, como PEG 400/macrogol 400, y pueden usarse como codisolventes hidrofílicos.

Los excipientes utilizados dentro del alcance de la presente invención son preferiblemente líquidos a una temperatura de aproximadamente 40 a 50 °C. Especialmente, la composición de la realización 1) forma una mezcla isotrópica líquida y clara (en general una solución) a aproximadamente 40 a 50 °C. En otra realización, en caso de que la composición farmacéutica se introduzca en cápsulas de gelatina blanda, la composición de la realización 1) forma una mezcla isotrópica líquida y clara (en general una solución) a una temperatura entre la RT y aproximadamente 40 °C (notablemente, entre aproximadamente 30 °C y aproximadamente 38 °C, especialmente a aproximadamente 35 °C).

Para evitar cualquier duda, las cantidades % en peso se refieren al total del excipiente respectivo (comercialmente disponible), el codisolvente hidrofílico (comercialmente disponible), como se agregó a la mezcla de excipientes /la composición farmacéutica; y se calculan respecto del peso total de la mezcla de excipientes/el peso total de la composición farmacéutica (según sea el caso). Por lo tanto, se entiende que para calcular las cantidades en % en peso de un cierto excipiente, cualquier polietilenglicol/disolvente(s)/otros productos químicos residual(es) (como la vitamina E) que puede estar presente en tal excipiente (por ejemplo, en un tensioactivo hidrofílico) se consideran como ser parte de dicho excipiente y participar en el % en peso de dicho excipiente. Asimismo, las cantidades en % en peso de codisolventes hidrofílicos se calculan en base a la cantidad en peso de codisolvente hidrofílico añadido a la mezcla de otros excipientes/ingredientes de la composición.

Para evitar cualquier duda, se entiende bien que la composición farmacéutica como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 36) puede comprender además más excipientes, ingredientes y/o aditivos convencionales, que pueden usarse solos o en combinación (sin especificar un nivel máximo de uso, es decir, en la que es posible que sea necesario reducir las cantidades máximas de dichos ingredientes o aditivos convencionales adicionales y/o las cantidades máximas de la mezcla respectiva de excipientes para completar el % en peso total de 100).

Otros excipientes que pueden usarse en las presentes composiciones farmacéuticas son ingredientes o aditivos convencionales, tales como especialmente polímeros y/o antioxidantes y/o agentes quelantes y/o ácidos, que pueden usarse solos o en combinación. Se hace referencia a la extensa literatura sobre el tema para estos y otros excipientes y procedimientos farmacéuticamente aceptables mencionados en este documento, véase, por ejemplo, R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, Pharmaceutical Press 2006; Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]. En el contexto de esta invención, tales ingredientes o aditivos convencionales se

consideran excipientes, es decir, en caso de que dichos ingredientes o aditivos convencionales estén presentes, su % en peso correspondiente generalmente debe considerarse en relación con el peso total de la mezcla de excipientes.

Para la presente invención, la mezcla de excipientes especialmente contiene uno o más antioxidantes.

5 El término "antioxidante" abarca todos los tipos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables capaces de inhibir la oxidación de otras moléculas. Estos antioxidantes que son adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. Más de uno de esos antioxidantes se puede usar en combinación.

10 En caso de que se use más de un antioxidante, preferiblemente se usa una mezcla de un eliminador de oxígeno y un terminador de cadena. Se pueden usar uno o más antioxidantes en combinación con un agente quelante. Los eliminadores de oxígeno, los terminadores de cadena y/o los agentes quelantes pueden usarse solos o en cualquier combinación; y su uso combinado puede tener un efecto complementario.

15 Un subgrupo de antioxidantes es eliminador de oxígeno. Tales eliminadores de oxígeno que son adecuados para ser utilizados en composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. Son ejemplos especialmente el ácido ascórbico (E300) y/o sus ésteres. Un ejemplo preferido es el palmitato de ascorbilo (AP). Un eliminador de oxígeno, si está presente, se compone en la composición (con respecto al peso total de la composición farmacéutica) en una cantidad de menos de aproximadamente 2 % en peso (especialmente aproximadamente 0,1-1 % en peso, especialmente aproximadamente 0,5 a 1 % en peso, en particular aproximadamente 0,1 % en peso, aproximadamente 0,5 % en peso, o aproximadamente 1 % en peso).

20 Otro subgrupo de antioxidantes son los terminadores de cadena (radicales). Dichos terminadores de cadena capaces de terminar reacciones en cadena de radicales y adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. Se prefieren aquellos que forman una mezcla isotrópica con (normalmente: son solubles en) una mezcla de excipientes de acuerdo con la presente invención. Ejemplos son galato de propilo (PG, E310), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), hidroxitolueno butilado, tal como 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (BHT, E321); e hidroxianisol butilado, tal como la mezcla isomérica de 2-tert-butil-4-hidroxianisol y 3-tert-butil-4-hidroxianisol (BHA, E320). Se prefiere el galato de propilo (PG, E310). Otros ejemplos preferidos son compuestos de la familia de la vitamina E/tocoferoles tales como alfa-tocoferol (E306). En ciertos casos, un excipiente que se basa en vitamina E (por ejemplo, vitamina E TPGS) puede contener cantidades suficientes de vitamina E libre como para que no se requiera ningún antioxidante/eliminador de oxígeno adicional. Un ejemplo preferido de tales terminadores de cadena de la familia de la vitamina E es el acetato de DL-alfatocoferilo (acetato de vitamina E). Los eliminadores de oxígeno preferidos son aquellos que forman una mezcla isotrópica con (normalmente: son solubles en) una mezcla de excipientes de acuerdo con la presente invención. Estos terminadores de cadena también se pueden utilizar en combinación. Un terminador de cadena, si está presente, está comprendido en la composición (con respecto al peso total de la composición farmacéutica) en una cantidad inferior a aproximadamente 0,3 % en peso (notablemente, aproximadamente 0,01 a 0,2 % en peso, especialmente aproximadamente 0,05 a 0,1 % en peso, en particular aproximadamente 0,1 % en peso (por ejemplo, para PG, BHT o BHA), o aproximadamente 0,05 % en peso (por ejemplo, para acetato de DL-alfa-tocoferilo, BHT o BHA).

35 Los agentes quelantes que son adecuados para usarse en composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. Son ejemplos preferidos la histidina y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), o sus sales, como, por ejemplo, el EDTA disódico. Estos agentes quelantes también se pueden usar en combinación. Un agente quelante, si está presente, está comprendido en la composición (con respecto al peso total de la composición farmacéutica) en una cantidad total inferior a aproximadamente 0,1 % en peso, en particular en una cantidad total inferior a aproximadamente 0,01 % en peso. Preferiblemente no está presente ningún agente quelante.

45 Otros ejemplos de tales ingredientes o aditivos convencionales son los polímeros. Se pueden usar polímeros en las presentes composiciones farmacéuticas, por ejemplo, como inhibidores de la cristalización poliméricos (PCI) para estabilizar el estado sobresaturado y retardar el proceso de precipitación del medicamento. PCI se adsorbe en la superficie de los núcleos y prohíbe la formación de núcleos/redes cristalinas [véase, por ejemplo: Simonelli, Mehta, Higuchi; "Inhibition of Sulfathiazole Crystal Growth by Polyvinyl Pyrrolidone", J. Pharm. Sci., 59, 633-638 (1970). Umesh S. Kestur, Lynne S. Taylor; "Role of polymer Chemistry in influencing cristal growth rates from amorphous felodipine"; CrystEngComm, 2010, 12, 2390 - 2397]. Si están presentes, la cantidad total de polímeros tales como especialmente PCI (con respecto al peso total de la composición farmacéutica) está por debajo de aproximadamente el 15 % en peso, en particular es de aproximadamente el 4 al 7 % en peso. Ejemplos de inhibidores de la cristalización poliméricos (PCI) comúnmente utilizados son derivados de celulosa con diferentes pesos moleculares y diferentes sustituciones, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), acetatobutiratos de celulosa (CAB), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de polivinilo (PVA), o especialmente derivados de polivinilpirrolidona (PVP) con diferentes pesos moleculares. Preferiblemente no se utilizan polímeros en las presentes composiciones.

65 Otros ejemplos de dichos ingredientes o aditivos convencionales son los ácidos. Se pueden usar ácidos para protonar (parcialmente) el nitrógeno básico de la molécula del ingrediente activo y, por lo tanto, también pueden mejorar la estabilidad química del ingrediente activo en la composición. Ejemplos de tales ácidos son ácido cítrico, ácido

propiónico y ácido láctico. Si están presentes, el peso total de los ácidos (con respecto al peso total de la mezcla de excipientes) está por debajo de aproximadamente el 5 % en peso, en particular es de aproximadamente 0 al 2 % en peso. Preferiblemente no está presente ningún ácido.

- 5 Las cantidades absolutas de cada excipiente farmacéuticamente aceptable y las cantidades relativas a otros excipientes farmacéuticamente aceptables dependen de las propiedades deseadas de la cápsula y pueden elegirse mediante experimentación rutinaria.

10 El término "codisolvente hidrofílico" se refiere a uno o más codisolventes hidrofílicos que pueden usarse en la mezcla de excipientes tales como agua, o preferiblemente disolventes orgánicos hidrofílicos tales como especialmente citrato de trietilo (por ejemplo, Citrofol® Al), etanol o monoetiléter de dietilenglicol (por ejemplo, Transcutol® HP); o además, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), triacetato de glicerilo (triacetina), N-metil-pirrolidiona (NMP), dimetilisorbida (DMI) o 1,2-propanodiol (propilenglicol). Además, las presentes composiciones pueden contener polietilenglicoles líquidos o semisólidos como codisolventes hidrofílicos [tales como, por ejemplo, PEG 300 o PEG 400], usados solos o en combinación con uno o más codisolventes hidrofílicos como se definió anteriormente. Los codisolventes hidrofílicos preferidos son citrato de trietilo (por ejemplo, Citrofol® Al), etanol y monoetiléter de dietilenglicol (por ejemplo, Transcutol® HP), o cualquier mezcla de los mismos. El más preferido es el citrato de trietilo.

20 La cantidad total de codisolvente hidrofílico añadido a la composición es aproximadamente 0 al 25 % en peso. Notablemente, si se añade un codisolvente hidrofílico, se añade aproximadamente 10 al 25 % en peso (especialmente aproximadamente 20 % en peso) de codisolvente hidrofílico; en la que dicho codisolvente hidrofílico es un disolvente orgánico como se definió antes, especialmente citrato de trietilo.

25 Si está presente, la cantidad total de agua y/o etanol añadido a la mezcla de excipientes, en este caso particular acumulado con agua residual y/o etanol que puede estar contenido en la parte tensioactiva de la mezcla de excipientes, está por debajo de aproximadamente 20 % en peso. Para evitar cualquier duda, por ejemplo, en un caso particular en la que los codisolventes hidrofílicos agua y/o etanol están presentes en la mezcla de excipientes en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso, los tensioactivos de la mezcla de excipientes no puede contener más agua residual y/o etanol.

30 El porcentaje en peso total (% en peso) de la composición farmacéutica es 100.

35 A menos que se utilice con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferiblemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X (en la que se entiende bien que los valores inferiores al 0 %, respectivamente superiores al 100 %, no son aplicables). En caso de que el término aproximadamente se coloque antes de un intervalo, el intervalo respectivo se aplicará a ambos valores del intervalo. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C; y preferiblemente, en caso de que la temperatura sea al menos 30 °C hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C; o, en caso de que la temperatura sea inferior a 30 °C, a un intervalo que se extienda desde Y menos 2 °C hasta Y más 2 °C. En el caso de que dicha temperatura se refiera a un punto de fusión, el término "aproximadamente" se refiere preferiblemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 3 °C hasta Y más 3 °C. Temperatura ambiente significa una temperatura de aproximadamente 25 °C. Cuando en la solicitud actual se usa el término n equivalente(s) en la que n es un número, se entiende, y dentro del alcance de la solicitud actual, que n se refiere aproximadamente al número n, preferiblemente n se refiere al número exacto n.

50 Siempre que se utilice la palabra "entre" o "hasta" para describir un intervalo numérico, se debe entender que los puntos finales del intervalo indicado están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe que un intervalo de temperatura está entre 40 °C y 80 °C (o 40 °C a 80 °C), esto significa que los puntos finales de 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como un número entero entre 1 y 4 (o 1 a 4), esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

55 El término "que consiste esencialmente en" en el contexto de la presente invención se entiende especialmente que la composición respectiva consiste en una cantidad de al menos 90, en particular de al menos 95, especialmente de al menos 99, y preferiblemente en una cantidad de 100 por ciento en peso (es decir, en el sentido de "que consiste en") de la composición respectiva en las cantidades indicadas explícitamente en la realización respectiva. El término "que comprende" debe entenderse preferiblemente en el significado del término "que consiste esencialmente en".

60 El término "esencialmente", por ejemplo, cuando se usa en un término tal como "esencialmente puro" se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que la respectiva composición/compuesto etc. consiste en una cantidad de al menos 90, especialmente de al menos 95, y notablemente al menos 99 por ciento en peso de la respectiva composición/compuesto puro, etc.

65 Al definir la presencia de un pico, por ejemplo, un diagrama de difracción de rayos X en polvo, un enfoque común es hacer esto en términos de la relación S/N (S = señal, N = ruido). De acuerdo con esta definición, al indicar que tiene

que estar presente un pico en un diagrama de difracción de rayos X en polvo, se entiende que el pico en el diagrama de difracción de rayos X en polvo se define por tener una relación S/N (S = señal, N = ruido) mayor que x (siendo x un valor numérico mayor que 1), generalmente mayor que 2, especialmente mayor que 3.

5 En el contexto de afirmar que la forma cristalina muestra esencialmente un patrón de difracción de rayos X en polvo como se representa en la Fig. 1, respectivamente, el término "esencialmente" significa que deben estar presentes al menos los picos principales del diagrama representado en dichas figuras, es decir, aquellos que tienen una intensidad relativa superior al 10 %, especialmente superior al 20 %, en comparación con el pico más intenso del diagrama. Sin embargo, el experto en la técnica de la difracción de rayos X en polvo reconocerá que las intensidades relativas en los diagramas de difracción de rayos X en polvo pueden estar sujetas a fuertes variaciones de intensidad debido a efectos de orientación preferidos.

15 La expresión % en peso se refiere a un porcentaje en peso comparado con el peso total de la composición considerada. Si no se indica explícitamente lo contrario (por ejemplo, referencia al peso total de la mezcla de excipientes que es la composición sin el ingrediente activo), el peso total considerado es el peso total de la composición farmacéutica que es la composición que incluye el ingrediente activo. La expresión (p/p) relativa a una relación se refiere a una relación en peso de los componentes respectivos. Se entiende que la cantidad total expresada en "% en peso" de una determinada composición es 100.

20 La expresión (p/p) relativa a una relación se refiere a una relación en peso de los componentes respectivos.

En caso de que se proporcione un determinado valor como %, en ausencia de especificaciones adicionales, dicho valor se refiere al % en peso, o si está en el contexto de la pureza, al % de área medido por HPLC.

25 Asimismo, la expresión v/v se refiere a una relación en volumen de los dos componentes considerados. La expresión "vol" significa volúmenes (en L, por ejemplo, de disolvente) por peso (en kg, por ejemplo, de un reactivo). Por ejemplo, 7 vol significa 7 litros (de disolvente) por kg (por ejemplo, de reactivo).

30 El término "separación sólido-líquido" se refiere a técnicas rutinarias de separación sólido-líquido bien conocidas por un experto (véase, por ejemplo, Perry's Chemical Engineers' Handbook, 7ª edición, Perry, R.H.; Green, D. W. McGrawHill 1997). En particular, el término incluye técnicas tales como filtración, centrifugación y sedimentación por gravedad; especialmente filtración.

35 A continuación, se presentan realizaciones adicionales de la invención:

5) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que

- dicho(s) excipiente(s) lipofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre tensioactivos hidrófobos seleccionados entre monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol; y
- 40 dicho(s) tensioactivo(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina formando derivados con polietilenglicol; o
- dicho(s) excipiente(s) lipofílico(s) se seleccionan independientemente entre excipientes oleosos seleccionados entre aceites triglicéridos de cadena mediana y diésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol; y
- 45 dicho(s) tensioactivo(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol.

6) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que

- dicho(s) excipiente(s) lipofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre tensioactivos hidrófobos seleccionados entre monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol; y
- dicho(s) tensioactivo(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol; o
- 55 • dicho(s) excipiente(s) lipofílico(s) se seleccionan independientemente de excipientes oleosos seleccionados entre aceites triglicéridos de cadena media; y
- dicho(s) tensioactivo(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol;
- dicho(s) excipiente(s) lipofílico(s) se seleccionan independientemente entre tensioactivos hidrófobos seleccionados entre monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol; y
- 60 dicho(s) tensioactivo(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forman derivados con polietilenglicol; o
- dicho(s) excipiente(s) lipofílico(s) se seleccionan independientemente de excipientes oleosos seleccionados entre diésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol; y

dicho(s) tensioactivo(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre lípidos de cadena larga formando derivados con polietilenglicol.

7) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones 4), en la que

- 5 • dicho excipiente lipofílico es un tensioactivo hidrófobo que es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™ 90); y dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG40, en particular Kolliphor® RH40); o
- 10 • dicho excipiente lipofílico es un tensioactivo hidrófobo que es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™ 90); y dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); o
- 15 • dicho excipiente lipofílico es un tensioactivo hidrófobo que es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™ 90); y dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma derivado con polietilenglicol (especialmente un mono y diéster de glicerina PEG-8 de ácido caprílico y/o cáprico (en particular Labrasol® ALF); o
- 20 • de dicho excipiente lipofílico es un tipo aceite que es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina (especialmente tricaprilato/caprato de glicerilo, en particular Miglyol®812); y dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG, en particular Kolliphor® RH40);
- 25 • dicho excipiente lipofílico similar a aceite que es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina (especialmente tricaprilato/caprato de glicerilo, en particular Miglyol®812); y dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); o
- dicho excipiente lipofílico similar a aceite que es un diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, en particular Labrafac™ PG); y dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL).

8) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones 4), en la que dicho excipiente lipofílico es un tensioactivo hidrófobo que es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™ 90); y dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40).

9) Un tercer aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 8), que comprenden:

- 40 • una cantidad total de aproximadamente 0,05 a 5 % en peso (notablemente, una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso, especialmente aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso, o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso [basado en el peso total de la composición farmacéutica] de una mezcla de excipientes como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 8);

45 en las que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

Para evitar dudas, el % en peso de ingrediente activo proporcionado para la composición farmacéutica de la realización 9) (y haciendo los cambios necesarios para las realizaciones 10) a 36) a continuación) corresponde notablemente a una carga de medicamento de 0,5 mg a 30 mg, preferiblemente de 0,5 mg a 20 mg de COMPUESTO en forma de base libre (por ejemplo, el COMPUESTO se puede usar en forma cristalina anhidra o amorfa), por cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina de tamaño 5 a 16, especialmente tamaño 8,5, 10 o 12) (en particular 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg). En caso de que el COMPUESTO se use en forma de una sal o en forma de solvato o cocrystal, se debe entender que el % en peso del ingrediente activo se refiere al ingrediente activo en la forma respectiva que realmente se usa, es decir, a la sal, a una forma cristalina hidratada, a una forma cocrystalina. Por lo tanto, el % en peso respectivo necesario para alcanzar una determinada carga de medicamento (0,5 mg, 1 mg, etc.) puede variar dependiendo de la forma en que se utilice el ingrediente activo. Preferiblemente se utiliza el COMPUESTO en forma de base libre (anhidra).

60 Se entiende además que las composiciones farmacéuticas como se definen en el presente documento pueden, si no se indica explícitamente lo contrario, comprender adicionalmente ingredientes o aditivos convencionales (sin especificar un nivel máximo de uso, es decir, en los que las cantidades de la mezcla de excipientes pueden necesitar

ajustarse a la cantidad de dichos ingredientes o aditivos convencionales presentes en la composición farmacéutica para constituir el % en peso total del 100 de la composición farmacéutica). Preferiblemente, la cantidad total de tales ingredientes o aditivos convencionales adicionales es del 0 % en peso hasta un máximo total de aproximadamente el 5 % en peso (especialmente del 0 % en peso hasta un total de aproximadamente el 2 % en peso), o, en caso de que estén presentes polímeros tales como PCI, 0 % en peso hasta un máximo total de aproximadamente 20 % en peso.

Por lo tanto, cuando dicha composición farmacéutica de la realización 9) [y, asimismo, 10) a 36) a continuación] comprende una cantidad total de aproximadamente 0,05 a 5 % en peso (notablemente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso, especialmente aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO, preferiblemente la suma en % en peso de la cantidad total de dicha mezcla de excipientes y, si está presente, de la cantidad total de dichos ingredientes o aditivos convencionales adicionales en % en peso es 100 % en peso menos el % en peso respectivo del COMPUESTO [en particular, aproximadamente del 95 al 99,95 % en peso (notablemente, aproximadamente 94,5 a 99,925 % en peso, especialmente aproximadamente 97 a 99,925 % en peso, en particular aproximadamente 99,925 % en peso, 99,85 % en peso, 99,25 % en peso, 98,5 % en peso o 97 % en peso); en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100].

En un ejemplo ilustrativo, dicha composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad total de aproximadamente 0,75 % en peso de COMPUESTO, un eliminador de oxígeno en una cantidad total de aproximadamente 1 % en peso y un terminador de cadena en una cantidad total de aproximadamente 0,05 % en peso (y no están presentes más ingredientes o aditivos convencionales adicionales, por lo tanto, la cantidad total de dichos ingredientes o aditivos convencionales adicionales es aproximadamente 1,05 % en peso). En consecuencia, la cantidad total resultante de dicha mezcla de excipientes de acuerdo con la realización 9) es aproximadamente $(100 - 0,75) - 1,05$ % en peso = 98,2 % en peso.

10) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que comprende:

- una cantidad total de aproximadamente 0,05 a 5 % en peso (notablemente, una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso, especialmente aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso, o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
 - un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
 - un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
 - un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); y
 - un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
 - un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente un mono y diéster de glicerina PEG-8 de ácido caprílico y/o cáprico, en particular Labrasol® ALF); y
 - un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
 - un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina (especialmente tricaprilato/caprato de glicerilo, en particular Miglyol®812);

un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y

un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;

➤ un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina (especialmente tricaprilato/caprato de glicerilo, en particular Miglyol®812);

5 un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); y

un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; o

10 ➤ un total de aproximadamente 20 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, en particular Labrafac™ PG);

un total de aproximadamente 30 a 80 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); y

15 un total de aproximadamente 0 a 25 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y

en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

11) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que comprende:

20 • una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y

25 • una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:

30 ➤ un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);

un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y

35 ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; especialmente seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol;

➤ un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);

40 un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); y

45 ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; especialmente seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol;

➤ un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);

50 un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente un mono y diéster de ácido graso de glicerina PEG8 de ácido caprílico y/o cáprico, en particular Labrasol® ALF); y

55 ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; especialmente seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol;

➤ un total de aproximadamente 30 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina (especialmente tricaprilato/caprato de glicerilo, en particular Miglyol®812);

60 un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); y

ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; especialmente seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol; o

ES 2 974 660 T3

- un total de aproximadamente 35 a 45 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, en particular Labrafac™ PG);
5 un total de aproximadamente 40 a 60 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-35, en particular Kolliphor® EL); y
ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; especialmente seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol;
- 10 en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y
en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.
- 12) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que comprende:
- 15 • una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- 20 • una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
- un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
25 un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);
- 30 ➤ un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma derivado con polietilenglicol (especialmente un mono y diéster de glicerina PEG8 de ácido caprílico y/o cáprico, en particular Labrasol® ALF); y
35 ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);
- 40 ➤ un total de aproximadamente 30 a 50 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina (especialmente tricaprilato/caprato de glicerilo, en particular Miglyol®812);
un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-45 35, en particular Kolliphor® EL); y
ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente ningún codisolvente hidrofílico, o 10 a 20 % en peso de monoetiléter de dietilenglicol); o
- 50 ➤ un total de aproximadamente 35 a 45 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, en particular Labrafac™ PG);
un total de aproximadamente 40 a 60 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino PEG-55 35, en particular Kolliphor® EL); y
ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente ningún codisolvente hidrofílico, o 10 a 20 % en peso de etanol o monoetiléter de dietilenglicol);
- en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y
60 en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

13) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que comprende:

- una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
 - un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
 - ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol); o
 - un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol® 90);
 - un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma derivado con polietilenglicol (especialmente un mono y diéster de glicerina PEG8 de ácido caprílico y/o cáprico, en particular Labrasol® ALF); y
 - ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y
 en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

14) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que comprende:

- una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
 - un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
 - ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y
 en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

15) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que dicha mezcla de excipientes no comprende ningún codisolvente hidrofílico, o dicha mezcla de excipientes comprende uno o dos codisolventes hidrofílicos, en la que dicho(s) codisolvente(s) hidrofílico(s) se seleccionan independientemente entre citrato de trietilo, etanol, monoetiléter de dietilenglicol, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), triacetato de glicerilo (triacetina), N-metil-pirrolidinona (NMP), dimetilisorbida (DMI), 1,2-propanodiol (propilenglicol) y polietilenglicol líquido o semisólido.

16) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que dicha mezcla de excipientes no comprende ningún codisolvente hidrofílico, o dicha mezcla de excipientes comprende uno o dos codisolventes hidrofílicos (especialmente uno codisolvente hidrofílico), en la que dicho(s) codisolvente(s) hidrofílico(s) se selecciona(n) independientemente entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol.

17) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que dicha mezcla de excipientes no comprende codisolvente hidrofílico.

5 18) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que dicha mezcla de excipientes comprende un codisolvente hidrofílico que es citrato de trietilo, etanol o monoetiléter de dietilenglicol; especialmente citrato de trietilo.

10 19) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que consiste esencialmente en:

- una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
 - un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
 - ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol); o
 - un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
 - un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma derivado con polietilenglicol (especialmente un mono y diéster de glicerina PEG8 de ácido caprílico y/o cáprico, en particular Labrasol® ALF); y
 - ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y

- opcionalmente uno o más ingredientes o aditivos convencionales adicionales seleccionados entre uno o más antioxidantes, uno o más inhibidores de la cristalización poliméricos, uno o más ácidos y/o uno o más agentes quelantes (especialmente uno o dos antioxidantes, un inhibidor de la cristalización polimérico, y/o un agente quelante, en particular uno o dos antioxidantes que son un eliminador de oxígeno y/o un terminador de cadena);

en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100;

45 [en la que preferiblemente la suma de (la cantidad total de dicha mezcla de excipientes en % en peso y, si está presente, de la cantidad total de dichos ingredientes o aditivos convencionales en % en peso) es igual a (100 % en peso menos el respectivo % en peso de COMPUESTO); por lo tanto, la suma de la cantidad total de dicha mezcla de excipientes y de la cantidad total de dichos uno o dos antioxidantes es notablemente de aproximadamente 95,5 a 50 99,925 % en peso; especialmente de aproximadamente 97 a 99,925 % en peso, en particular aproximadamente 99,925 % en peso, 99,85 % en peso, 99,25 % en peso, 98,5 % en peso o 97 % en peso].

20) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que consiste esencialmente en:

- una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una cantidad total de al menos aproximadamente 80 % en peso (especialmente de al menos aproximadamente 90 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:

ES 2 974 660 T3

- un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
- 5 un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
- ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);

10 en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y

- opcionalmente uno o más ingredientes o aditivos convencionales adicionales seleccionados entre uno o más antioxidantes, uno o más inhibidores de la cristalización poliméricos, uno o más ácidos y/o uno o más agentes quelantes (especialmente uno o más antioxidantes, un inhibidor de la cristalización polimérico, y/o un agente quelante, en particular uno o dos antioxidantes que son un eliminador de oxígeno y/o un terminador de cadena);

15 en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100;

[en la que preferiblemente la suma de (la cantidad total de dicha mezcla de excipientes en % en peso y, si está presente, de la cantidad total de dichos ingredientes o aditivos convencionales en % en peso) es igual a (100 % en peso menos el % en peso respectivo de COMPUESTO); por lo tanto, la suma de la cantidad total de dicha mezcla de excipientes y de la cantidad total de dichos uno o dos antioxidantes es notablemente de aproximadamente 95,5 a 20 99,925 % en peso; especialmente de aproximadamente 97 a 99,925 % en peso, en particular aproximadamente 99,925 % en peso, 99,85 % en peso, 99,25 % en peso, 98,5 % en peso o 97 % en peso].

21) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 1), que consiste esencialmente en:

- una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 4,5 % en peso (especialmente una cantidad total de aproximadamente 0,075 a 3 % en peso, en particular aproximadamente 0,075 % en peso, 0,15 % en peso, 0,75 % en peso, 1,5 % en peso o 3 % en peso) (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de COMPUESTO; en la que el COMPUESTO está preferiblemente en forma de base libre; o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y

- una cantidad total de al menos aproximadamente 90 % en peso (basado en el peso total de la composición farmacéutica) de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:

- un total de aproximadamente 20 a 40 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol (especialmente un monocaprilato de propilenglicol, en particular Capryol™90);
- 35 un total de aproximadamente 40 a 70 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol (especialmente aceite de ricino hidrogenado con PEG-40, en particular Kolliphor® RH40); y
- ningún codisolvente hidrofílico; o preferiblemente un total de aproximadamente 10 a 20 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol (especialmente 10 a 20 % en peso de citrato de trietilo o etanol);

40 en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y

- opcionalmente uno o dos ingredientes o aditivos convencionales seleccionados entre uno o dos antioxidantes seleccionados entre

- 45 ➤ un eliminador de oxígeno en una cantidad inferior a aproximadamente 2 % en peso (basado en el peso total de la composición farmacéutica) (notablemente, aproximadamente 0,1-1 % en peso, especialmente aproximadamente 0,5 a 1 % en peso, en particular aproximadamente 1 % en peso), y/o

- un terminador de cadena en una cantidad inferior a aproximadamente 0,3 % en peso (basado en el peso total de la composición farmacéutica) (notablemente, aproximadamente 0,05-0,2 % en peso, especialmente aproximadamente 0,05 a 0,1 % en peso, en particular aproximadamente 0,05 % en peso o 0,1 % en peso);

[en la que preferiblemente la suma de (la cantidad total de dicha mezcla de excipientes en % en peso y, si está presente, de la cantidad total de dichos ingredientes o aditivos convencionales en % en peso) es igual a (100 % en peso menos el % en peso respectivo de COMPUESTO); por lo tanto, la suma de la cantidad total de dicha mezcla de excipientes y de la cantidad total de dichos uno o dos antioxidantes es notablemente de aproximadamente 95,5 a 55 99,925 % en peso; especialmente de aproximadamente 97 a 99,925 % en peso, en particular aproximadamente 99,925 % en peso, 99,85 % en peso, 99,25 % en peso, 98,5 % en peso o 97 % en peso];

en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

22) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21), en la que dicha composición farmacéutica consiste en

- el COMPUESTO,
- dicha mezcla de excipientes (de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21)), y
- opcionalmente uno o más ingredientes o aditivos convencionales (de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 21) o de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 23) a 28) siguientes);

en la que

- la cantidad total de COMPUESTO es aproximadamente 0,07 - 0,08 % en peso;
- la cantidad total de COMPUESTO es aproximadamente 0,14 - 0,16 % en peso; o
- la cantidad total de COMPUESTO es aproximadamente 0,7 - 0,8 % en peso; o
- la cantidad total de COMPUESTO es aproximadamente 1,4 - 1,6 % en peso; o
- la cantidad total de COMPUESTO es aproximadamente 2,8 - 3,2 % en peso;

[en la que se entiende que, en consecuencia, la suma en % en peso de:

- i. la cantidad total de dicha mezcla de excipientes en % en peso, y
- ii. si está presente, la cantidad total de dichos uno o más ingredientes o aditivos convencionales es 100 % en peso menos el respectivo % en peso de COMPUESTO como se define en esta realización 22); por lo tanto, dicha suma es, respectivamente, aproximadamente 99,92 - 99,93 % en peso; o aproximadamente 99,84 - 99,86 % en peso; o aproximadamente 99,2 - 99,3 % en peso; o aproximadamente 98,4 - 98,6 % en peso; o aproximadamente 96,8 - 97,2 % en peso];

en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

Las cantidades dadas en la realización 22) están destinadas a lograr una carga de medicamento de 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg o, respectivamente, 20 mg de COMPUESTO en forma de base libre, en la que especialmente el COMPUESTO en forma de base libre cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 42) siguientes se utiliza para la preparación de dicha composición.

A continuación, se proporcionan realizaciones adicionales relacionadas con las composiciones de las realizaciones 1) a 22). Para evitar cualquier duda, se entiende bien que las composiciones farmacéuticas como se definen en las realizaciones 1) a 22) pueden comprender adicionalmente ingredientes o aditivos convencionales, en la que dichos ingredientes o aditivos convencionales se seleccionan de uno o más polímeros que incluyen inhibidores de cristalización poliméricos, uno o más antioxidantes, uno o más ácidos y/o uno o más agentes quelantes excepto que se indique explícitamente lo contrario (sin especificar un nivel máximo de uso, es decir, en la que las cantidades máximas de la mezcla de excipientes pueden necesitar ajustarse a la cantidad de dichos polímeros, ácidos y/o antioxidantes para constituir el % en peso total de 100 de la composición farmacéutica, en analogía con el ejemplo dado en la realización 9)).

23) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que dicha composición farmacéutica comprende además ingredientes o aditivos convencionales adicionales, en la que dichos ingredientes o aditivos convencionales se seleccionan especialmente de uno o más polímeros que son inhibidores de la cristalización poliméricos, uno o más antioxidantes, uno o más ácidos y/o uno o más agentes quelantes.

En una realización secundaria, dicha composición farmacéutica consiste esencialmente en el COMPUESTO, la mezcla de excipientes como se define explícitamente (es decir, no comprende ningún ingrediente(s) o aditivo(s) convencional(es)). En otra realización secundaria, dicha composición farmacéutica consiste preferiblemente esencialmente en el COMPUESTO, la mezcla de excipientes como se define explícitamente y, además, ingredientes o aditivos convencionales seleccionados entre uno o más polímeros que son inhibidores de la cristalización poliméricos, uno o más antioxidantes, uno o más ácidos, y/o uno o más agentes quelantes (especialmente uno o dos antioxidantes y opcionalmente un agente quelante) (es decir, aparte de dichos ingredientes o aditivos convencionales, especialmente uno o dos antioxidantes y agente quelante opcional, dicha composición farmacéutica no comprende ningún otro ingrediente(s) o aditivo(s) convencional(es)).

24) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22), en la que dicha composición farmacéutica no comprende

- agente quelante; sin ácido; sin polímero; y ningún inhibidor de la cristalización polimérico (PCI); y
- sin antioxidantes, o con uno o dos antioxidantes.

25) Otra realización se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), en la que dicha composición farmacéutica comprende un máximo de uno o dos antioxidantes (especialmente un eliminador de oxígeno y/o un terminador de cadena).

5 En una realización secundaria, dicha composición farmacéutica consiste en el COMPUESTO, la mezcla de excipientes como se define explícitamente y, además, uno o dos antioxidantes (especialmente un eliminador de oxígeno y/o un terminador de cadena); es decir, aparte de dichos antioxidantes, no contiene ningún otro ingrediente(s) o aditivo(s) convencional(es).

26) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 25), en la que dicha composición farmacéutica comprende

- un eliminador de oxígeno; o
- una mezcla de un eliminador de oxígeno y un terminador de cadena.

27) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 26), en la que, si está presente, dicho eliminador de oxígeno (que preferiblemente es palmitato de ascorbilo) está presente con respecto al peso total de la composición farmacéutica en una cantidad inferior a aproximadamente 2 % en peso (notablemente, aproximadamente 0,1-1 % en peso, especialmente aproximadamente 0,5 a 1 % en peso, en particular aproximadamente 1 % en peso).

28) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 27), en la que, si está presente, un terminador de cadena (que preferiblemente es acetato de DL-alfa-tocoferilo, galato de propilo, BHT o BHA, especialmente galato de propilo o acetato de DL-alfa-tocoferilo) está presente con respecto al peso total de la composición farmacéutica en una cantidad inferior a aproximadamente 0,3 % en peso (notablemente, aproximadamente 0,05 - 0,2 % en peso, especialmente aproximadamente 0,05 a 0,1 % en peso, en particular aproximadamente 0,05 % en peso o 0,1 % en peso).

29) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28), que se envasa en cápsulas (especialmente cápsulas de gelatina blanda, en particular cápsulas de gelatina blanda de tamaño 5 a 16, en particular de tamaño 8,5, 10 o 12).

30) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 29), en la que dichas cápsulas se llenan bajo una atmósfera de gas inerte (tal como especialmente una atmósfera de nitrógeno o una atmósfera de argón).

31) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones 29) o 30), en la que la composición farmacéutica se introduce en cápsulas, especialmente en cápsulas de gelatina blanda, a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 50 °C (notablemente entre aproximadamente 30 y 40 °C, especialmente a aproximadamente 35 °C).

32) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 28), en la que la composición farmacéutica es un líquido a una temperatura entre la RT y aproximadamente 60 °C (notablemente, entre aproximadamente 30 y 50 °C, especialmente a aproximadamente 35 °C).

33) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 32), en la que, en caso de que la composición farmacéutica se introduzca en cápsulas de gelatina blanda, dicha composición farmacéutica se introduce en dichas cápsulas de gelatina blanda a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 40 °C (especialmente entre aproximadamente 30 °C y 38 °C, notablemente a aproximadamente 35 °C); y la composición farmacéutica es un líquido a una temperatura entre la RT y aproximadamente 40 °C (notablemente entre aproximadamente 30 °C y 38 °C, especialmente a aproximadamente 35 °C).

34) En un cuarto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 33), en la que dicho COMPUESTO se usa en forma cristalina, en especial en forma cristalina esencialmente pura, para la preparación de dicha composición.

Se entiende que la forma cristalina utilizada de acuerdo con la realización 34) comprende el COMPUESTO en una forma cristalina que puede ser una forma cristalina del COMPUESTO en forma de base libre; una forma cristalina del COMPUESTO en forma de base libre en la que dicha forma cristalina es un cocrystal, o una forma cristalina del COMPUESTO en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de cualquiera de dichas formas. Además, dichas formas cristalinas pueden comprender disolvente no coordinado y/o coordinado. En el presente documento se utiliza disolvente coordinado como término para un solvato cristalino. Asimismo, en el presente documento se utiliza disolvente no coordinado como término para disolvente fisiosorbido o atrapado físicamente (definiciones de acuerdo con Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Capítulo 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates). Dicha forma cristalina puede ser especialmente un anhidrato, es decir, no comprende cantidades significativas de agua coordinada; o un hidrato (tal como un hemihidrato, un monohidrato o un dihidrato), es decir, comprende, por ejemplo, aproximadamente de 0,5 a 2 equivalentes de agua coordinada (tal como

notablemente 0,5, 1 o 2 eq. de agua), y puede comprender disolvente adicional no coordinado tal como isopropanol, etanol y/o agua, especialmente agua.

5 35) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 34), en la que el COMPUESTO en forma de base libre se usa para la preparación de dicha composición.

10 36) En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 34), en la que dicho COMPUESTO en forma de base libre se usa en forma cristalina, en especial en forma cristalina esencialmente pura, para la preparación de dicha composición.

En una realización secundaria preferida, dicha forma cristalina del COMPUESTO en forma de base libre de acuerdo con la realización 36) es un anhidrato.

15 37) En otra realización secundaria, dicha forma cristalina del COMPUESTO en forma de base libre de acuerdo con la realización 36) es un hidrato que contiene aproximadamente de 0,5 a 2 eq. (especialmente aproximadamente 1 eq.) de agua coordinada.

20 37) En cuarto aspecto, la invención se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 6,2°, 9,5° y 14,4°.

25 38) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 37), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 6,2°, 9,5°, 14,4°, 15,7° y 18,6°.

30 39) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con la realización 37), caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : 6,2°, 9,5°, 13,9°, 14,4°, 15,3°, 15,7°, 18,6°, 20,0°, 21,5° y 23,6°.

Para evitar cualquier duda, siempre que una de las realizaciones anteriores se refiera a "picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ ", dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene utilizando radiación combinada $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ de Cu, sin eliminación de $K\alpha_2$; y debe entenderse que la precisión de los valores de 2θ proporcionados en el presente documento está en el intervalo de +/- 0,1-0,2°.

35 Notablemente, cuando se especifica un ángulo de refracción 2θ para un pico en las realizaciones de la invención y las reivindicaciones, el valor 2θ dado debe entenderse como un intervalo desde dicho valor menos 0,2° hasta dicho valor más 0,2° ($2\theta \pm 0,2^\circ$); y preferiblemente desde dicho valor menos 0,1 hasta dicho valor más 0,1° ($2\theta \pm 0,1^\circ$).

40 40) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 39), que esencialmente muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo como se representa en la Figura 1.

45 41) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 40), que tiene un punto de fusión de aproximadamente 163 °C según se determina mediante calorimetría diferencial de barrido, por ejemplo, usando el procedimiento como se describe en el presente documento (en la que se entiende que el término "punto de fusión" se refiere a la temperatura máxima como se observa en la DSC).

50 42) Otra realización se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 41), en la que dicha forma se puede obtener mediante:

a) mezclar el COMPUESTO como material amorfo con aproximadamente 7 volúmenes de etanol;

b) calentar a IT de aproximadamente 78 °C (para formar una solución transparente);

55 c) enfriar a una IT de aproximadamente 0 °C y agitar durante al menos 1 h (especialmente al menos aproximadamente 10 h) a 0 °C;

d) filtrar y lavar la torta con 2 vol de etanol frío; y

e) secar el producto (especialmente a aproximadamente 40 °C) a presión reducida (especialmente de aproximadamente 10 mbar).

60 43) Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 42), para uso en la fabricación de una composición farmacéutica, en la que dicha composición farmacéutica comprende como ingrediente activo el COMPUESTO, y al menos un material portador farmacéuticamente aceptable. Especialmente, esta realización 43) se refiere a una forma cristalina del COMPUESTO

de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 42), para uso en la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 36).

Para evitar cualquier duda, los aspectos de la realización 43) se refieren a la forma cristalina de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 42) que es adecuada para la fabricación de una composición farmacéutica/que se usa como etapa de aislamiento final del COMPUESTO (por ejemplo, para cumplir con los requisitos de pureza de la producción farmacéutica), mientras que la composición farmacéutica final de acuerdo con la realización 43) no contiene dicha forma cristalina (debido a que la forma originalmente cristalina del COMPUESTO se disuelve en el o los materiales portadores farmacéuticamente aceptables); por lo tanto, en la composición farmacéutica final, el COMPUESTO está presente en forma disuelta). Cualquier referencia a una forma cristalina del COMPUESTO para su uso en la fabricación de una determinada composición farmacéutica debe entenderse como una referencia también al uso de dicha forma cristalina en la fabricación de dicha composición farmacéutica, y a un procedimiento de fabricación de dicha composición farmacéutica que comprende el uso de dicha forma cristalina del COMPUESTO.

44) Una realización adicional de la invención se refiere así a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo el COMPUESTO [especialmente una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 36)], en la que dicha composición farmacéutica se fabrica usando una forma cristalina del COMPUESTO de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 37) a 42), y al menos un material portador farmacéuticamente aceptable.

El % en peso total de la composición farmacéutica como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 36) y 44) es 100.

El término "composición farmacéutica" es intercambiable con los términos "formulación" o "composición".

Una composición farmacéutica de la presente invención se considera físicamente "estable", si durante un cierto período de tiempo al menos el 70 %, preferiblemente al menos el 80 % y lo más preferiblemente al menos el 95 % del contenido inicial del COMPUESTO se mantiene durante dicho período de tiempo en un estado solubilizado. Además, la apariencia puede considerarse como criterio para determinar la estabilidad física de una composición. La estabilidad física de las composiciones farmacéuticas se puede probar de manera convencional, por ejemplo, mediante medición de la apariencia de la composición y/o su contenido de agua; p.ej. después del almacenamiento a una determinada temperatura y humedad relativa durante períodos de tiempo definidos.

La estabilidad química de las composiciones farmacéuticas se puede probar de manera convencional, por ejemplo, mediante medición del COMPUESTO y sus productos de degradación. El contenido de COMPUESTO y sus productos de degradación se pueden evaluar mediante HPLC convencional.

Una composición farmacéutica se considera químicamente "estable", si durante un cierto periodo de tiempo al menos el 80 %, notablemente al menos el 95 %, especialmente al menos el 98 %, y preferiblemente al menos el 99 % del contenido inicial del COMPUESTO se mantiene durante dicho periodo de tiempo sin degradación.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención serán química y físicamente "estables" durante al menos 6, preferiblemente durante al menos 12 meses, cuando se mantienen a una temperatura de 5 °C a 50 °C y una rH de aproximadamente 75 % o inferior. Más preferiblemente, serán estables durante al menos 6 o preferiblemente durante 12 meses cuando se mantienen a una temperatura de 15 °C a 45 °C y una rH de aproximadamente 75 % o menos. Lo más preferido es que serán estables durante al menos 6 o preferiblemente durante 12 meses cuando se mantienen a una temperatura de 25 °C a 40 °C y una rH de aproximadamente 75 % o inferior, especialmente a 40 °C y 75 % rH.

En una realización más preferida, las composiciones farmacéuticas son química y físicamente estables durante un cierto período de tiempo, tal como 1 año y preferiblemente 2 años.

La estabilidad química y física de las composiciones farmacéuticas se puede probar de manera convencional, por ejemplo, mediante medición del COMPUESTO y sus productos de degradación; disolución; tiempo de desintegración; apariencia y/o microscopía, por ejemplo, después de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR), y/o almacenamiento a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR) durante períodos de tiempo definidos; y mediante medición de la capacidad de la formulación para mantener la solubilización del medicamento y evitar la precipitación durante la dispersión y digestión. El contenido del COMPUESTO y sus productos de degradación se pueden evaluar mediante HPLC convencional.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden preparar usando procedimientos convencionales. Los procedimientos para la encapsulación en cápsulas blandas o duras son bien conocidos en la técnica. Los procedimientos que pueden usarse son convencionales y bien conocidos en la técnica o se basan en procedimientos bien conocidos, por ejemplo, los descritos en la USP 23, General Information, Pharmaceutical Dosage Forms 1151: 1942-1943 (1995); E.T. Cole, "Liquid Filled Hard Gelatin Capsules", Pharm. Technol. Int., septiembre/octubre de 1989; H. Seager, Soft Gelatine Capsules: a Solution to Many Tableting Problems, Pharm. Tech. 9 (1985).

Las cápsulas pueden variar en tamaño y pueden tener, dependiendo de la carga de medicamento objetivo y de la cantidad resultante de la composición requerida, cualquier tamaño desde el tamaño 2 al 16. Se prefieren las cápsulas de tamaño 7,5, 8,5, 10 y 12, por ejemplo, en forma de cápsulas ovaladas. Las cápsulas de la invención pueden colorearse y/o marcarse para impartir una apariencia individual y hacerlas reconocibles instantáneamente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden utilizar como medicamento.

45) Un sexto aspecto de la invención, por lo tanto, se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 36) o 44), para la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR.

Tales enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR son especialmente:

- enfermedades o trastornos vasculíticos,
- enfermedades o trastornos inflamatorios que implican la liberación de microvesículas intravasculares,
- enfermedades o trastornos de complejos inmunes (IC),
- enfermedades o trastornos neurodegenerativos,
- enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con el complemento,
- enfermedades o trastornos ampollosos,
- enfermedades o trastornos relacionados con isquemia y/o lesión por reperfusión isquémica,
- enfermedades o trastornos inflamatorios del intestino,
- enfermedades o trastornos autoinmunes, o, además de los enumerados anteriormente,
- cáncer.

Además de las enfermedades y trastornos mencionados anteriormente, otras enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con la activación de C5aR son:

- otras enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR, tal como especialmente neutropenia, sepsis, choque séptico, accidente cerebrovascular, inflamación asociada con quemaduras graves, osteoartritis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (del adulto) (ARDS), trastorno obstructivo pulmonar crónico (EPOC), asma (especialmente asma bronquial), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), rechazo de injertos de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), retinopatía diabética, neuromielitis óptica y glomerulonefritis, incluida nefritis de Heyman /glomerulonefritis membranosa, enfermedad de Berger (nefropatía por IgA) y otras formas de glomerulonefritis tales como glomerulopatía C3, incluida la enfermedad de depósitos densos;

así como

- enfermedades hematológicas que están asociadas con la activación de los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, coagulación intravascular diseminada (DIC), anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmune por frío y calor (AIHA), síndrome antifosfolípido y sus complicaciones asociadas, trombosis arterial o venosa, complicaciones del embarazo como abortos espontáneos recurrentes y muerte fetal, preeclampsia, insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento fetal, remodelación cervical y parto prematuro, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), reacciones alérgicas a transfusiones, rechazo agudo de aloinjerto renal mediado por anticuerpos, enfermedad de aglutininas frías y glaucoma.

Los presentes compuestos pueden ser útiles además para

- la prevención o el tratamiento de las consecuencias nocivas de la sensibilidad al contacto y la inflamación causadas por el contacto con superficies artificiales;
- la prevención o el tratamiento del aumento de la activación de leucocitos y plaquetas (y la infiltración en los tejidos de los mismos);
- la prevención o el tratamiento de secuelas patológicas (tal como especialmente la prevención o el tratamiento del desarrollo de lesiones tisulares, especialmente de lesiones del tejido pulmonar) asociadas a una intoxicación o una lesión tal como un traumatismo, una hemorragia, una conmoción o una cirugía, incluido el trasplante, incluyendo insuficiencia orgánica múltiple (MOF), choque séptico, conmoción debida a intoxicación (tal como la conmoción debida al veneno de serpiente) o lesión inflamatoria pulmonar aguda;
- la prevención o el tratamiento de secuelas patológicas asociadas con la diabetes mellitus insulino dependiente;
- la prevención/reducción del riesgo de infarto de miocardio o trombosis; prevención o tratamiento de edema o aumento de la permeabilidad capilar;
- la prevención/reducción de la disfunción endotelial coronaria inducida por bypass cardiopulmonar y/o cardioplejía.

- 5 Las enfermedades o trastornos vasculíticos incluyen especialmente vasculitis, vasculitis asociada a ANCA y glomerulonefritis (GN, especialmente GN rápidamente progresiva) asociada con vasculitis asociada a ANCA, vasculitis leucoclastica, granulomatosis con poliangeítis (GPA, también conocida como granulomatosis de Wegener), poliangeítis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, púrpura de Henoch-Schönlein, poliarteritis nudosa, crioglobulinemia, arteritis de células gigantes (GCA), enfermedad de Behcet y arteritis de Takayasu (TAK).
- 10 Las enfermedades o trastornos inflamatorios que implican la liberación de microvesículas intravasculares incluyen especialmente la microangiopatía trombótica y la anemia de células falciformes.
- 15 Las enfermedades o trastornos del complejo inmunitario (IC) incluyen especialmente crioglobulinemia, síndrome de Sjögren (y perfiles inmunológicos asociados), síndrome de Goodpasture (enfermedad por anticuerpos basales antiglomerulares) y glomerulonefritis (GN, especialmente GN rápidamente progresiva) o hemorragia pulmonar asociada con el síndrome de Goodpasture e hipersensibilidad.
- 20 Las enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen especialmente la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Guillain-Barré, la neuropatía y la disminución de la función cognitiva asociada con la cirugía de derivación cardiopulmonar y procedimientos relacionados.
- 25 Las enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con el complemento incluyen especialmente trombosis coronaria, oclusión vascular, reoclusión vascular posquirúrgica, aterosclerosis, lesión traumática del sistema nervioso central, miocardiopatía arritmogénica, broncoconstricción, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), microangiopatías trombóticas mediadas por el complemento, incluido el síndrome urémico hemolítico atípico y la enfermedad de Gaucher.
- 30 Las enfermedades o trastornos ampollosos incluyen especialmente pénfigoide ampolloso, ampollas adquiridas, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, ampollas subepidérmicas e hidradenitis supurativa.
- 35 Las enfermedades o trastornos relacionados con la isquemia y/o la lesión por reperfusión isquémica incluyen especialmente la lesión por reperfusión isquémica (incluyendo la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica y la lesión isquémica/reperfusión resultante de un trasplante, incluido el trasplante de órgano sólido), colitis isquémica e isquemia cardíaca.
- 40 Las enfermedades o trastornos inflamatorios del intestino incluyen especialmente el síndrome del intestino irritable, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD).
- 45 Las enfermedades o trastornos autoinmunes incluyen especialmente artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico (SLE) y glomerulonefritis (GN, especialmente GN rápidamente progresiva) asociada con lupus eritematoso (nefritis lúpica), lupus del sistema nervioso central (SNC), dermatomiositis, pénfigo, esclerosis sistémica (esclerodermia), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, inmunovasculitis, crioglobulinemia mixta, dermatitis atópica, urticaria crónica, psoriasis, miastenia grave y síndrome antifosfolípido.
- 50 Otras enfermedades o trastornos inflamatorios asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR incluyen especialmente neutropenia, sepsis, choque séptico, accidente cerebrovascular, inflamación asociada con quemaduras graves, osteoartritis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (del adulto) (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, especialmente asma bronquial, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), rechazo de injertos de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS), retinopatía diabética, neuromielitis óptica y glomerulonefritis, incluida la nefritis de Heyman/ glomerulonefritis membranosa, enfermedad de Berger (nefropatía por IgA) y otras formas de glomerulonefritis tales como la glomerulopatía C3, incluida la enfermedad de depósitos densos.
- 55 El término "cáncer" se refiere notablemente al cáncer de piel, incluido el melanoma, incluido el melanoma metastásico; cáncer de pulmón, incluido cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de vejiga, incluido cáncer de vejiga urinaria, carcinoma de células uroteliales; carcinomas renales que incluyen carcinoma de células renales, carcinoma de células renales metastásico, carcinoma renal metastásico de células claras; cánceres gastrointestinales que incluyen cáncer colorrectal, cáncer colorrectal metastásico, poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular y cáncer de páncreas tal como adenocarcinoma de páncreas o carcinoma ductal de páncreas; cáncer endometrial; cáncer de ovarios; cáncer de cuello uterino; neuroblastoma; cáncer de próstata incluyendo cáncer de próstata resistente a la castración; tumores cerebrales que incluyen metástasis cerebrales, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; cáncer de mama incluyendo carcinoma de mama triple negativo; tumores orales; tumores nasofaríngeos; cáncer torácico; cáncer de cabeza y cuello; leucemias que incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia de células T en adultos; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma de tiroides, incluido el carcinoma de tiroides papilar; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; osteosarcoma; rhabdomyosarcoma; Sarcoma de Kaposi; linfoma que incluye linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; mielomas múltiples; o tumores inducidos viralmente.
- 65

Cuando se usa para la prevención/profilaxis o tratamiento de un cáncer, dicho uso incluye el uso de los presentes compuestos como agentes terapéuticos únicos y su uso en combinación con uno o más agentes de quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida (especialmente en combinación con terapia dirigida).

- 5 Los términos "radioterapia" o "terapia por radiación" u "oncología por radiación", se refieren al uso médico de radiaciones ionizantes en la prevención/profilaxis (terapia adyuvante) y/o tratamiento del cáncer; incluyendo radioterapia externa e interna.

10 El término "terapia dirigida" se refiere a la prevención/profilaxis (terapia adyuvante) y/o tratamiento del cáncer con uno o más agentes antineoplásicos tales como moléculas pequeñas o anticuerpos que actúan sobre tipos específicos de células cancerosas o células estromales. Algunas terapias dirigidas bloquean la acción de ciertas enzimas, proteínas u otras moléculas involucradas en el crecimiento y la propagación de las células cancerosas. Otros tipos de terapias dirigidas ayudan al sistema inmunológico a destruir las células cancerosas (inmunoterapias); o inhibir la angiogénesis, el crecimiento y formación de nuevos vasos sanguíneos en el tumor; o administrar sustancias tóxicas directamente a las células cancerosas y matarlas. Un ejemplo de una terapia dirigida que es notablemente adecuada para combinarse con los compuestos de la presente invención es la inmunoterapia, especialmente la inmunoterapia dirigida al receptor de muerte celular programada 1 (receptor PD-1) o su ligando PD-L1.

20 Cuando se usa en combinación con los presentes compuestos, el término "terapia dirigida" se refiere especialmente a agentes tales como:

- a) Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o anticuerpos bloqueantes (por ejemplo, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab y Cetuximab);
- 25 b) Inhibidores de la vía RAS/RAF/MEK (por ejemplo, Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib, GDC-0879, PLX4720, LGX818, RG7304, Trametinib (GSK1120212), Cobimetinib (GDC-0973/XL518), Binimetinib (MEK162, ARRY-162), Selumetinib (AZD6244));
- c) inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, Exemestano, Letrozol, Anastrozol, Vorozol, Formestano, Fadrozol);
- d) inhibidores de la angiogénesis, especialmente inhibidores de la señalización de VEGF tales como Bevacuzimab (Avastin), Ramucirumab, Sorafenib o Axitinib;
- 30 e) Inhibidores de puntos de control inmunitario (por ejemplo: anticuerpos anti-PD1 tales como Pembrolizumab (Lambrolizumab, MK-3475), Nivolumab, Pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR1210; REGN2810, BGBA317; proteínas de fusión dirigidas a PD-1 tal como AMP-224; agentes antiPD1 de molécula pequeña tales como, por ejemplo, compuestos divulgados en los documentos WO2015/033299, WO2015/044900 y WO2015/034820; anticuerpos anti-PD1L, tales como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MED4736, avelumab (MSB0010718C), durvalumab (MED4736); anticuerpos anti-PDL2, tales como AMP224; anticuerpos anti-CTLA-4, tales como ipilimumab, tremilumab; gen de activación anti-linfocitos 3 (LAG-3), tales como BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; anticuerpos anti-mucina-3 de inmunoglobulina de células T (TIM-3), tales como MBG453; anticuerpos anti-CD137/4-1BB, tales como BMS-663513/urelumab, PF-05082566, anticuerpos anti inmunorreceptores de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), tales como RG6058 (anti-TIGIT, MTIG7192A);
- 35 f) Enfoques de vacunación (por ejemplo, vacunación con células dendríticas, vacunación con péptidos o proteínas (por ejemplo, con péptido gp100 o péptido MAGE-A3);
- g) Reintroducción de células cancerosas derivadas del paciente o alogénicas (no propias) modificadas genéticamente para secretar factores inmunomoduladores tales como la vacuna de células tumorales transfectadas con el gen del factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos (GM-CSF) (GVAX) o la vacuna de células tumorales transfectadas con el gen del ligando de tirosina quinasa 3 relacionada con Fms (Flt-3) (FVAX), o vacuna basada en tumores GM-CSF potenciada con receptor tipo Toll (TEGVAX);
- 40 h) inmunoterapias adoptivas basadas en células T, incluidas células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR) (por ejemplo, CTL019);
- 50 i) Terapia basada en citocinas o inmunocitocinas (por ejemplo, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, interleucina 2, interleucina 15);
- j) agonistas del receptor tipo Toll (TLR) (por ejemplo, resiquimod, imiquimod, glucopiranosil lípido A, oligodesoxinucleótidos CpG);
- k) análogos de talidomida (por ejemplo, Lenalidomida, Pomalidomida);
- 55 l) Inhibidores de la Indolamina-2,3-Dioxigenasa (IDO) y/o Triptófano-2,3-Dioxigenasa (TDO) (por ejemplo, RG6078 / NLG919/GDC-0919; Indoximod /1MT (1-metilriptófano), INCB024360 / Epacadostat, PF-06840003 (EOS200271), F001287);
- m) Activadores de receptores coestimuladores de células T (por ejemplo, anti-OX40/CD134 (superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 4, tal como RG7888 (MOXR0916), 9B12; MED16469, GSK3174998, MED10562), anti OX40-Ligando/CD252, gen relacionado con la familia TNFR inducido por antiglucocorticoides (GITR) (tal como TRX518, MED11873, MK-4166, BMS-986156), anticuerpos anti-CD40 (miembro 5 de la superfamilia del receptor de TNF) (tales como Dacetuzumab (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); anticuerpos anti-CD40-Ligando (tales como BG9588); anticuerpos anti-CD27 tales como Varlilumab);
- 60

- n) Moléculas que se unen a un antígeno específico del tumor, así como a un marcador de superficie de células T, tal como anticuerpos biespecíficos (por ejemplo, RG7802 dirigidos a CEA y CD3) o fragmentos de anticuerpos, proteínas miméticas de anticuerpos, tal como proteínas diseñadas de repetición de anquirina (DARPINS), acoplador biespecífico de células T (BITE, por ejemplo, AMG103, AMG330);
- 5 o) Anticuerpos o inhibidores de pequeño peso molecular dirigidos al receptor del factor 1 estimulante de colonias (CSF-1R) (por ejemplo, Emaactuzumab (RG7155), Cabiralizumab (FPA-008), PLX3397);
- p) Agentes dirigidos a puntos de control de células inmunitarias en células asesinas naturales, tales como anticuerpos contra receptores similares a inmunoglobulinas de células asesinas (KIR), por ejemplo, Lirilumab (IPH2102/BMS-986015);
- 10 q) Agentes dirigidos a los receptores de adenosina o las ectonucleasas CD39 y CD73 que convierten ATP en adenosina, tales como MED19447 (anticuerpo anti-CD73), PBF-509; CPI-444 (antagonista del receptor de adenosina A2a).

Cuando se usan en combinación con los presentes compuestos, se prefieren los inhibidores de puntos de control inmunitario, y especialmente los que se dirigen al receptor PD-1 o su ligando PD-L1.

15 La invención se refiere además a un procedimiento para modular (especialmente subregular) las consecuencias de la activación del complemento (especialmente mediante la activación de células innatas) en un sujeto que lo necesita [especialmente en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno relacionado con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR; en particular en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno vasculítico, una enfermedad o trastorno inflamatorio que implica liberación de microvesículas intravasculares, una enfermedad o trastorno de complejos inmunes (IC), una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, una enfermedad o trastorno inflamatorio relacionado con el complemento, una enfermedad o trastorno ampoloso, una enfermedad o trastorno relacionado con isquemia y/o lesión por reperfusión isquémica, una enfermedad o trastorno inflamatorio del intestino, o una enfermedad o trastorno autoinmune; o en un sujeto que tiene sensibilidad de contacto o inflamación causada por el contacto con superficies artificiales; un aumento de la activación de leucocitos y plaquetas (e infiltración a los tejidos de los mismos); una secuela patológica asociada a una intoxicación o una lesión tal como un traumatismo, una hemorragia, una conmoción o una cirugía, incluido un trasplante, incluida la insuficiencia orgánica múltiple (MOF), el choque séptico, la conmoción debida a una intoxicación (como la conmoción debida al veneno de serpiente) o lesión inflamatoria pulmonar aguda; una secuela patológica asociada con diabetes mellitus insulino dependiente; un infarto de miocardio o trombosis; un edema o un aumento de la permeabilidad capilar; o una reducción de la disfunción endotelial coronaria inducida por bypass cardiopulmonar y/o cardioplejia], que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 50). Para evitar dudas, el término "modular la activación del complemento" debe entenderse como subregular/reducir la amplificación de la respuesta inmune y subregular/reducir la activación del complejo de ataque de membrana que mata células, especialmente mediante la activación de células innatas.

Para evitar cualquier duda, si los compuestos/composiciones se describen como útiles para la prevención o el tratamiento de ciertas enfermedades o trastornos, dichos compuestos/composiciones también son adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades; y adecuado para su uso en un procedimiento para prevenir o tratar dichas enfermedades que comprende administrar a un sujeto (notablemente un mamífero, especialmente un ser humano) que lo necesite una cantidad farmacéuticamente activa de dicho compuesto/composición.

El término "prevenir" o "prevención" o "que previene" usado con referencia a una enfermedad significa o que dicha enfermedad no ocurre en el paciente o animal, o que, aunque el animal o paciente está afectado por la enfermedad, parte o la totalidad de los síntomas de la enfermedad están reducidos o ausentes. También se puede entender que los términos "prevención" significan "profilaxis".

El término "tratar" o "tratamiento" o "que trata" usado con referencia a una enfermedad significa que dicha enfermedad se cura en el paciente o animal, o que, aunque el animal o paciente permanece afectado por la enfermedad, se reducen o eliminan parte o todos los síntomas de la enfermedad.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular en forma de cápsula. Las cápsulas con una concentración de 0,5 mg a 20 mg (por ejemplo, cápsulas (de gelatina blanda) (ovaladas, tamaño 12) de 667 mg por cápsula) se pueden preparar de la siguiente manera:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO (cantidades por base libre)	0,5 - 20	0,075 - 3	Ingrediente activo
Excipientes			
Capryol™ 90	180 - 210	27 - 31,5	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	310 - 340	46,5 - 51	Tensioactivo hidrófilico
Citrato de trietilo	120 - 140	18 - 21	Codisolvente hidrófilico

ES 2 974 660 T3

(continuación)

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
Ingredientes o aditivos opcionales convencionales			
Palmitato de ascorbilo	0,5 - 10	0,075 - 1,5	Antioxidante / Eliminador de oxígeno
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,1 - 0,5	0,015 - 0,075	Antioxidante / Terminador de cadena
Total	sin especificar un nivel máximo de uso hasta un total de 667	sin especificar un nivel máximo de uso: el % p/p total es 100	

Un ejemplo particular de cápsula (gelatina blanda) (ovalada, tamaño 12) de 667 mg por cápsula que tiene una carga de medicamento de aproximadamente 5 mg puede prepararse de la siguiente manera:

5

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO (cantidades por base libre)	5	0,75	Ingrediente activo
Capryol™ 90	196,5	29,46	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	327,5	49,10	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	131	19,64	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	6,7	1	Antioxidante / Eliminador de oxígeno
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,3	0,05	Antioxidante / Terminador de cadena
Total	667	100	

Un ejemplo particular de cápsula (gelatina blanda) (ovalada, tamaño 12) de 667 mg por cápsula que tiene una carga de medicamento de aproximadamente 10 mg puede prepararse de la siguiente manera:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO (cantidades por base libre)	10	1,5	Ingrediente activo
Capryol™ 90	195	29,235	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	325	48,725	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	130	19,49	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	6,7	1	Antioxidante / Eliminador de oxígeno
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,3	0,05	Antioxidante / Terminador de cadena
Total	667	100	

10

Las cantidades de excipientes pueden ajustarse de acuerdo con la pureza del ingrediente activo, lo que puede dar lugar a mayores cantidades de COMPUESTO. El proceso para la preparación de una composición farmacéutica en forma de cápsulas de acuerdo con la presente invención se puede realizar notablemente de forma análoga a los Ejemplos. Puede comprender las siguientes etapas: etapa 0 (preparación), etapa 1 (preparación de soluciones de relleno a granel), etapa 2 (proceso de relleno de cápsulas), etapa 3 (proceso de sellado de cápsulas), etapa 4 (clasificación por peso de las cápsulas) y etapa 5 (embalaje); y se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente diagrama de flujo de proceso:

15

Etapas	Material	Operación	Equipo
0		Pre calentamiento de excipientes	Horno
		Pesaje de todos los ingredientes	
1		Mezcla con calentamiento y agitación	Recipiente de acero inoxidable equipado con un sistema de calentamiento
		Solubilización con calentamiento y agitación	
	COMPUESTO	Solubilización con calentamiento y agitación	
		Solución de relleno de cápsulas a granel	
2	Cápsulas de gelatina blandas	Mezclado y calentamiento a granel durante el llenado de líquido en las cápsulas	

(continuación)

Etapa	Material	Operación	Equipo
3		Sellado de las cápsulas y secado	Máquina automática de relleno de cápsulas
		Vacío para examen visual	Equipo de sellado por microaspersión para encapsulación de líquidos
		Cápsulas a granel	Cámara de vacío
4		Clasificación por peso de las cápsulas	
5	Bolsas de polietileno o blísteres de aluminio	Embalaje	Clasificador de cápsulas

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar mejor la invención. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera.

5

Ejemplos

Las materias primas se pueden adquirir de proveedores comerciales: en particular: el aceite de ricino hidrogenado PEG 40 (Kolliphor® RH 40) se puede adquirir a través de BASF. Monocaprilato de propilenglicol (Capryol™ 90), Gelucire® 48/16, Labrafac™ PG, Labrasol® ALF, monoetiléter de dietilenglicol (Transcutol®): Gattefossé. Triglicéridos de cadena mediana (Miglyol® 812): Hanseler AG. BHA (hidroxianisol butilado): Merck. Citrato de trietilo: Jungbunzlauer.: Gattefossé. Kolliphor® EL, Vitamina E TPGS, Etanol, Galato de propilo, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), Palmitato de ascorbilo y Acetato de tocoferilo: Sigma.

Todas las temperaturas están expresadas en °C. Los materiales de partida disponibles comercialmente pueden usarse tal como se recibieron sin purificación adicional.

Caracterización de compuestos

Los compuestos descritos en la invención se pueden caracterizar mediante datos de LC-MS (el tiempo de retención t_R se proporciona en min) y/o RMN usando las condiciones que se describen a continuación.

LC-MS analítica:

LC-MS (Procedimiento I): sistema Waters Acquity UPLC i-Class con bomba binaria Waters i-Class BSM, Thermo MSQ más detector de MS y detector de PDA Waters Acquity.

Eluyentes (condiciones ácidas): A: H₂O + TFA al 0,04 %; B: MeCN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B; tiempo de proceso: 1,2 min; flujo: 0,8 mL/min; detección: UV/Vis + MS
Columna Agilent Zorbax RRHD SB-aq, 2,1 x 50 mm, 1,8 µm

LC-MS (Procedimiento II): Sistema Dionex Ultimate 3000 con bomba binaria Dionex HPG-3200RS, Thermo MSQ más detector de MS y detector de PDA Dionex DAD-3000RS.

Eluyentes (condiciones ácidas): A: H₂O + TFA al 0,04 %; B: MeCN; gradiente: 5 % de B → 95 % de B; tiempo de proceso: 1,5 min; flujo: 4,5 mL/min; detección: UV/Vis + MS
Columna Agilent Zorbax SB-aq, 4,6 x 50 mm, 3,5 µm

HPLC1

Las muestras se analizaron directamente mediante HPLC sin dilución (concentración esperada 1000 µg/mL). El área de HPLC de cada muestra tratada se comparó con el área de HPLC de las muestras de referencia.

Sistema de HPLC: Mezclado a alta presión Shimadzu Prominence (HPLC_08_DAD); Flujo: 1,5 mL min; Temperatura de la columna: 50 °C; Temperatura del inyector automático: 25 °C; Volumen de inyección: 3,0 µL; Columna: Waters XBridge BEH C18 2,5 µm 2,1*50 mm Columna XP; Longitud de onda: DAD 260 nm

Disolvente A: Agua + 0,05 % de ácido fórmico (v/v)

Disolvente B: Acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico (v/v)

Gradiente:

Tiempo (min) %	disolvente A %	disolvente B	Tiempo (min) %	disolvente A %	disolvente B
0,0	80	20	2,5	36	64
3,5	33	67	4,5	2	98
4,9	2	98	5,0	80	20
5,2	80	20			

Espectroscopia de RMN:

Espectrómetro Bruker Avance HD equipado con un imán Ultrashield™ de 500 MHz y una criosonda DCH de 5 mm o un equipo espectrómetro Bruker Avance II equipado con un imán Ultrashield™ de 400 MHz y un cabezal de sonda

BBO de 5 mm. Los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) en relación con las resonancias de protones resultantes de la deutерación incompleta del disolvente de RMN, por ejemplo, para dimetilsulfóxido $\delta(\text{H})$ 2,49 ppm, para cloroformo $\delta(\text{H})$ 7,24 ppm. Las abreviaturas *s*, *d*, *t*, *q* y *m* se refieren a singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete, respectivamente y *br* a ancho. Las constantes de acoplamiento *J* se expresan en Hz.

- 5 Análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD)
- Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recogieron en un difractor de rayos X Bruker D8 Advance equipado con un detector Lynxeye operado con radiación de $\text{CuK}\alpha$ en modo de reflexión (acoplados dos Theta/Theta). Normalmente, el tubo de rayos X funcionaba a 40 kV/40 mA. Se aplicó un tamaño de etapa de $0,02^\circ$ (2θ) y un tiempo de etapa de 76,8 segundos en un intervalo de escaneo de $3 - 50^\circ$ en 2θ . Las rendijas de divergencia se fijaron en $0,3^\circ$. Los polvos se presionaron ligeramente en un soporte de muestra de monocristal de silicio con una profundidad de 0,5 mm y las muestras se rotaron en su propio plano durante la medición. Los datos de difracción se informan sin aplicación de eliminación de $K\alpha_2$. La precisión de los valores de 2θ proporcionados en el presente documento está en el intervalo de $\pm 0,1-0,2^\circ$ como suele ser el caso de los patrones de difracción de rayos X en polvo registrados convencionalmente.

Análisis gravimétrico de sorción de vapor (GVS)

- 20 Las mediciones se realizan en un instrumento de muestras múltiples SPS-100n (ProUmid, Ulm, Alemania) operado en modo gradual a 25°C . Se permite que la muestra se equilibre al 40 % de HR antes de iniciar un programa de humedad predefinido (40-0-95-0-95-40 % de HR, etapas de 5 % de ΔHR y se aplican con un tiempo máximo de equilibrio de 24 horas por etapa). Se utilizan alrededor de 20 a 30 mg de cada muestra. La clasificación higroscópica se realiza sobre la base de la Guía Técnica de la Farmacopea Europea (1999, página 86), por ejemplo, No higroscópico: el aumento de masa es inferior al 0,2 % masa/masa; ligeramente higroscópico: el aumento de masa es inferior al 2 % e igual o superior al 0,2 % masa/masa; higroscópico: el aumento de masa es inferior al 15 % e igual o superior al 2 % masa/masa. El cambio de masa se considera entre 40 % de humedad relativa y 80 % de humedad relativa en el primer barrido de adsorción.

- 30 Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- Los datos de DSC se recopilaron en un sistema STARE de Mettler Toledo (módulo DSC822e, celda de medición con sensor cerámico y software STAR versión 13.00) equipado con un muestreador automático de 34 posiciones. El instrumento fue calibrado en energía y temperatura utilizando indio certificado. Normalmente, se calentaron 2 mg de cada muestra, en una cubeta de aluminio Mettler de 40 μL perforada automáticamente, a $10^\circ\text{C min}^{-1}$, de -20°C a 320°C . Se mantuvo una purga de nitrógeno a 20 mL min^{-1} sobre la muestra.

Purificación de compuestos

- 40 Los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice y/o LC-MS preparativa utilizando las condiciones que se describen a continuación.

Cromatografía en columna

- 45 La cromatografía en columna (CC) se puede realizar utilizando cartuchos preempacados (SNAP UltraTM, SNAP KP-SILTM SNAP KP-NHTM, IsoluteTM Sílice II o IsoluteTM NH₂) de Biotage.

LC-MS preparativa:

- 50 Bomba de HPLC Gilson 333/334 Prep-Scale equipada con un muestreador automático Gilson LH215, un desgasificador Dionex SRD-3200, una bomba de reposición Dionex ISO-3100A, un detector DAD Dionex DAD-3000 y un detector de MS de cuadrupolo único Thermo MSQ. Flujo: 75 mL/min. Detección: UV/Vis y/o MS.

- La información adicional para la purificación se resume en la siguiente tabla con las siguientes definiciones:

- 55 XBridge: columna Waters XBridge C18, 10 μm , 30 x 75 mm
 Zorbax: columna Agilent Zorbax SB-aq, 5 μm , 30 x 75 mm
 Atlantis: columna Waters Atlantis T3, 10 μm , 30 x 75 mm
 Ácido: eluyente: A = H_2O con HCOOH al 0,5 %, B = MeCN
 60 Básico: eluyente: A = H_2O con NH_4OH al 0,125 %, B = MeCN
 Gradiente muy lipofílico: 50 % de B \rightarrow 95 % de B durante 4 min y luego 95 % de B durante 2 min
 Gradiente lipofílico: 30 % de B \rightarrow 95 % de B durante 4 min, luego 95 % de B durante 2 min.
 Gradiente normal: 20 % de B \rightarrow 95 % de B durante 4 min, luego 95 % de B durante 2 min.
 Gradiente polar: 10 % de B \rightarrow 95 % de B durante 4 min, luego 95 % de B durante 2 min.

ES 2 974 660 T3

Gradiente muy polar: 5 % de B → 50 % de B durante 3 min, luego 50 % de B → 95 % de B durante 1 min y finalmente 95 % de B durante 2 min.

	XBridge		Zorbax	Atlantis
	ácida	básica	ácida	básica
Gradiente muy lipofílico	Procedimiento 10	Procedimiento 8	Procedimiento 9	Procedimiento 6
Gradiente lipofílico	Procedimiento 4	Procedimiento 5	Procedimiento 2	
Gradiente normal	Procedimiento 3	Procedimiento 1	Procedimiento 11	
Gradiente polar		Procedimiento 7		
Gradiente muy polar		Procedimiento 12		

5 Composición media de digestión:

FaSSIF (pH 6,5)	FeSSIF (pH 5,0)	FaSSGF (pH 1,6)
Taurocolato de sodio: 3 mM	Taurocolato de sodio: 10,00 mM	Taurocolato de sodio: 0,08 mM
Lecitina 0,75 mM	Lecitina 2,00 mM	Lecitina 0,02 mM
Cloruro de sodio 105,90 mM	Monooleato de glicerol 5,00 mM	Cloruro de sodio 34,20 mM
Fosfato de sodio monobásico 28,40 mM	Oleato de sodio 0,80 mM	Ácido clorhídrico 25,10 mM
Hidróxido de sodio 8,70 mM	Cloruro de sodio 125,50 mM	
	Hidróxido de sodio 81,65 mM	
	Ácido maleico 55,02 mM	

Abreviaturas (como se usan en el presente documento en adelante o en lo sucesivo):

10	Ac	acetil
	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
	Boc	tert-butiloxicarbonilo
	CC	cromatografía en columna
15	CDI	carbonil diimidazol
	CDT	1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol)
	DCM	diclorometano dioxano 1,4-dioxano
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	Calorimetría diferencial de barrido
	eq	equivalente(s)
	Et	etilo
25	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et ₂ O	éter dietílico
	g	gramo(s)
	IT	temperatura interna
30	h	hora(s)
	Hept	heptano
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	io	ionización
	LC-MS	cromatografía líquida - espectrometría de masas
35	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
	min	minuto(s)
	mL	mililitro(s)
40	mmol	milimol(es)
	MS	Espectroscopia de masas
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
	OAc	Acetato
45	org.	orgánico
	ON	durante la noche
	prep.	preparativa
	QuadraPure® MPA	perlas de poliestireno con la función mercaptofenil amino
	rac	racémico
50	RT	temperatura ambiente

	rxn	reacción
	sat.	saturado(a)
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
	soln.	solución
5	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFE	trifluoroetanol
	THF	tetrahidrofurano
	t _R	tiempo de retención
10	XRPD	difracción de rayos X en polvo

I. Química

15 La síntesis del COMPUESTO y su actividad biológica como modulador del receptor C5a se describe en el documento PCT/EP2019/050372.

Cuando no están disponibles comercialmente (como, por ejemplo, bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo), los componentes básicos se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

20 Síntesis de éster metílico del ácido 5-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico o éster metílico del ácido 3-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico

25 A una soln. de ácido 3-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico (1 eq) en MeOH anh. (4 mL/mmol) se le añade AcCl (3 eq) y la mezcla de rxn se agita durante 2,5 h a 80°C. Se evapora el MeOH y el residuo se reparte entre una solución ac. saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La fase org. se lava con una solución ac. al 10 % de Na₂CO₃ y con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío.

t_R [min] (procedimiento de LC/MS): 0,55 (l); m/z [M+H]⁺ sin ionización.

30 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,34 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

Síntesis de éster metílico del ácido 3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

35 A una suspensión de éster metílico del ácido 5-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico o éster metílico del ácido 3-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico (1 eq) y SEM-Cl (1,3 eq) en DCM (3,5 mL/mmol) se le añade gota a gota DIPEA (1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de rxn se agita a 0 °C durante 0,5 h y se inactiva con una solución ac. saturada de NaHCO₃. Se extrae con DCM, la fase org. se lava con una solución ac. saturada de NaHCO₃, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.

t_R [min] (procedimiento de LC/MS): 1,00 (l); m/z [M+H]⁺ 302,15.

40 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,80 (s, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,61 (m, 2 H), 0,87 (m, 2 H), -0,03 (s, 9H).

Síntesis de [3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-metanol

45 A una soln. de éster metílico del ácido 3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1 eq) en una mezcla de THF (6,3 mL/mmol) y MeOH (0,8 mL/mmol) se le añade en porciones NaBH₄ (4 a 8 eq) a 0 °C. La mezcla de rxn se agita a 0 °C durante 3,5 h, se vierte en una solución ac. saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. La fase org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.

50 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,89 (l); m/z [M+H]⁺ sin ionización.

RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,06 (s, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 5,39 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 0,87 (m, 2 H), -0,03--0,01 (m, 9 H).

Síntesis de 3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído

55 A una soln. de [3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-il]-metanol (1 eq) en DCM anh. (10 mL/mmol) se le añade en porciones MnO₂ (9 a 10 eq) a RT y la mezcla de rxn se agita a RT durante 18 h. Se filtra sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentra al vacío.

t_R [min] (procedimiento LC/MS): 1,00 (l); m/z [M+H]⁺ sin ionización.

60 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,14 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 0,88 (m, 2 H), -0,02 (m, 9H).

Síntesis de éster tert-butílico del ácido [1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico

65 A una soln. de 4-(Boc-amino)piperidina (1 eq) y 2,3-difluoro-benzaldehído (1,1 eq) en DMSO (0,9 a 1,5 mL/mmol) se le añade K₂CO₃ (2 eq) y la mezcla se calienta a 100 °C y se agita durante 18 h. Se inactiva con agua y se extrae con

DCM. La fase org. se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío. El crudo se purifica mediante CC usando DCM/MeOH.

t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,93 (II); m/z $[M+H]^+$ 323,20.

5 Síntesis de éster tert-butílico del ácido [1-(2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico

Una suspensión de éster tert-butílico del ácido [1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico (1 eq.) en MeOH anh. (2 mL/mmol) se enfría a 0 °C y se añade en porciones $NaBH_4$ (1,2 a 1,3 eq.) a 0 °C. La mezcla de rxn se agita durante 1 hora a 0 °C hasta completarse. Se inactiva cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua a 0 °C y se extrae con EtOAc. La fase org. se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío.

10 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,82 (II); m/z $[M+H]^+$ 325,24.

Síntesis del éster del ácido acético de 2-(4-tert-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-fluorobencilo

15 Una solución de éster tert-butílico del ácido [1-(2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico (1 eq) y TEA (1,5 eq) en DCM (0,5 a 5 mL/mmol) se enfría a 0 °C y se añade AcCl (1,5 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de rxn se agita durante 1 hora a 0 °C hasta completarse. Se diluye con DCM y se lava con solución ac. al 10 % de ácido cítrico, con una solución ac. saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera. La fase org. se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.

20 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,97 (II); m/z $[M+H]^+$ 367,25.

Síntesis del éster tert-butílico del ácido [1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico

25 Se disuelve éster de ácido acético 2-(4-tert-butoxicarbonilamino-piperidin-1-il)-3-fluoro-bencilo (1 eq) en una mezcla de MeOH (6 mL/mmol) y EtOAc (2 mL/mmol) y el matraz se evacua tres veces y se vuelve a llenar con nitrógeno. Se añade Pd/C húmedo (0,08 eq) y el matraz se evacua tres veces y se vuelve a llenar con hidrógeno. La suspensión se hidrogena a presión atmosférica durante 3 h y se filtra sobre un lecho de Celite. La torta se lava con EtOAc y MeOH y el filtrado se concentra al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.

30 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 1,00 (II); m/z $[M+H]^+$ 309,16.

Síntesis de 1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-ilamina

35 A una soln. de éster tert-butílico del ácido [1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-carbámico (1 eq) en DCM (4 mL/mmol) se le añade gota a gota TFA (1 mL/mmol) y la mezcla de rxn se agita durante 1 h a 18 h a RT. Se basicifica con solución ac. 1 M de NaOH hasta pH 12-13 y se extrae con DCM. Las fases org. combinadas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran al vacío.

t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,62 (I); m/z $[M+H]^+$ 209,21.

Síntesis de [1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-[3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)]-1H-pirazol-4-ilmetil-amina

40 A una soln. de 3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-carbaldehído (1 eq) y 1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-ilamina (1 a 1,15 eq) en THF (4 a 8 mL/mmol) se añade AcOH (1,5 eq) y la mezcla de rxn se agita durante 20 min a RT. Se añade en porciones $NaBH(OAc)_3$ (1,5 eq) y la mezcla de rxn se agita a RT durante 2 h. Cuando sea necesario para completar la rxn, se agrega una porción extra de $NaBH(OAc)_3$ (1 eq) a RT. Se reparte entre EtOAc y solución ac. saturada de $NaHCO_3$. La fase org. se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc/MeOH.

45 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,94 (I); m/z $[M+H]^+$ 464,25.

Síntesis de [3-amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-[1-(2-fluoro-6-metilfenil)-piperidin-4-il]-amina

50 A una soln. de [1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-[3-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-amina (1 eq) en EtOH (3,5 a 7,4 mL/mmol) se le añade Pd al 10 %/C humedecido con ~50 % de agua (0,02 eq) y la mezcla de rxn se hidrogena a RT bajo presión atmosférica durante 18 h. Se filtra sobre una capa de Celite y el filtrado se concentra al vacío. Cuando es necesario, el crudo se purifica mediante CC usando DCM/MeOH.

55 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 0,85 (I); m/z $[M+H]^+$ 434,10.

Síntesis de 5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona

60 A una soln. de [3-amino-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-[1-(2-fluoro-6-metilfenil)-piperidin-4-il]-amina (1 eq) en MeCN (3,7 a 10 mL/mmol) se le añade CDI (1,2 a 2 eq) y la mezcla de rxn se agita a RT durante 1,5 h. Cuando sea necesario para completar la rxn, se agrega una cantidad adicional de CDI (0,5 a 1 eq). El disolvente se evapora y el residuo se reparte entre EtOAc o DCM y agua. La fase org. se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.

65 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 1,16 (I); m/z $[M+H]^+$ 460,26.

Síntesis de 5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona

5 A una soln. de 5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona (1 eq) en una mezcla de THF anh. (3 a 7,3 mL/mmol) y DMF anh. (0 a 0,7 mL mmol) se le añade NaH (1,5 a 10 eq, como una dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La suspensión se agita durante 10 min y se añade bromuro de 2-(trifluorometil)bencilo (1,1 a 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de rxn se agita a RT durante 24 h. Cuando es necesario para completar la rxn se añade una cantidad extra de NaH (0,5 eq, como una dispersión al 60 % en aceite mineral) y/o bromuro (0,5 eq). La mezcla se inactiva con agua o una solución ac. saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc. Las fases org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.
10 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 1,31 (I); m/z [M+H]⁺ 618,38.

15 Síntesis de 5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidina-6-ona

Etapa A (tratamiento con TFA):

20 A una soln. del compuesto intermedio protegido por SEM 5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometilbencil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona (1 eq.) en DCM (2 a 4 mL/mmol) se le añade gota a gota TFA (4 a 6 mL/mmol). La soln. se agita a RT durante 2,5 h, se inactiva a 0 °C con una solución ac. al 32 % o 1 M de NaOH hasta pH 7-8 y se extrae con DCM. Las fases org. combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío.

25 Etapa B (tratamiento adicional):

El crudo se disuelve en THF (5 a 10 mL/mmol) y se trata con etilendiamina (3 eq) durante 30 min a 1 h a 60 °C. La mezcla de rxn se reparte entre DCM y agua y la fase org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. Cuando es necesario, el crudo se purifica mediante CC usando Hept/EtOAc.

30 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 1,14 (I); m/z [M+H]⁺ 488,24.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona (COMPUESTO en forma amorfa)

35 A una mezcla de 5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona (1 eq) y 2,2-difluoropropanol (1,5 a 2 eq) en tolueno (6 a 12 mL/mmol) se le añade una soln. 1 M de (tributilfosforaniliden)acetónitrilo en tolueno (2 eq) en atmósfera de argón. La mezcla de rxn se calienta a 110 °C y se agita durante 5 h. Se inactiva con agua y se extrae con EtOAc o DCM. Las fases org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El crudo se purifica por CC usando Hept/EtOAc.
40 t_R [min] (procedimiento LC/MS): 1,24 (I); m/z [M+H]⁺ 566,14.

Patrón de XRPD: véase la Fig. 2.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona en forma cristalina 1

45 El COMPUESTO en forma amorfa obtenido del Ejemplo 1 (20 g) se suspende en EtOH (7 vol) y la suspensión se calienta a IT = 78 °C para formar una solución clara. La solución se enfría a IT = 0 °C y se agita a IT = 0 °C durante 11 h. El producto se filtra, se lava con 2 volúmenes de EtOH frío y se seca al vacío a 40 °C. Se obtienen 16,5 g de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona en forma cristalina 1 con un rendimiento del 82 %. Punto de fusión: 163 °C.
50

Patrón de XRPD: véase la Fig. 1.

Higroscopicidad del COMPUESTO en forma cristalina 1 medida por GVS: no higroscópico.

55 Prueba de estabilidad del COMPUESTO en forma cristalina 1:

Condición de almacenamiento Aproximadamente 10 mg de polvo en un vial de vidrio blanco de 4 mL	Área 1 de HPLC comparada con una referencia que se almacenó a -20 °C durante la misma cantidad de tiempo (a 260 nm en un detecto de arreglo de diodos)	
	Forma 1	Amorfa
Vial cerrado durante 30 días a temperatura ambiente y exposición a la luz del día	100 %	57 %

(continuación)

Condición de almacenamiento Aproximadamente 10 mg de polvo en un vial de vidrio blanco de 4 mL	Área 1 de HPLC comparada con una referencia que se almacenó a -20 °C durante la misma cantidad de tiempo (a 260 nm en un detecto de arreglo de diodos)	
Vial cerrado durante 30 días a 40 °C y 75 % de humedad relativa en un gabinete de almacenamiento	100 %	79 %

II. Ensayo biológico

Ejemplo 3: Ensayo *in vitro*

5 Las células adherentes (línea celular de beta-arrestina CHO-K1 C5AR1, DiscoverX, CA, EE. UU.) se lavan con PBS, se separan mediante incubación con tampón de disociación (Gibco Cat# 13151-014, 2 mL por placa de 165 cm²) durante 3 minutos y luego se lavan con 10 mL de PBS (sin Mg++ y Ca++) y se cuentan. Se sembraron 7'500 células/384 pocillos en placas de 384 pocillos (placa de cultivo celular MTP384 de poliestireno blanco, Corning, Cat# 3570) en medio de cultivo celular a razón de 20 µL/pocillo (F12 de HAM/FCS al 10 %/P/S al 1 %) y se incubó a 37 °C/ 5 % de CO₂/24 h.

10 Se añaden 5 µL de antagonista a una concentración final de 6 veces o control de DMSO al medio de ensayo y posteriormente 5 µL de agonista de C5a 1 - 10 nM a una concentración final de 6 veces. Las células se centrifugan durante 1 min a 1000 rpm y se incuban durante 1,5 horas a 37 °C. Las placas se equilibran a temperatura ambiente durante varios minutos antes de añadir 12 µL/pocillo de reactivo de detección (kit de detección PathHunter, DiscoverX, Cat# 93-0001). Las placas se centrifugan durante 1 min a 1000 rpm y se incuban durante 45 minutos a RT antes de medirse en un Fluostar Optima, BMG Labtech. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir de un intervalo de diluciones en serie del antagonista utilizando un software interno y se presentan en nmol/L.

15 Los valores de IC₅₀ calculados pueden fluctuar dependiendo del rendimiento diario del ensayo celular. Este tipo de fluctuaciones son conocidas por el experto. Los valores promedio de IC₅₀ de varias mediciones se presentan como valores medios geométricos.

20 La actividad antagonista del COMPUESTO se probó en este ensayo a 11 nM.

III. Preparación de composiciones farmacéuticas

30 El COMPUESTO se usa en los siguientes Ejemplos en la forma cristalina 1 del Ejemplo 2.

La cubierta de gelatina húmeda para las cápsulas anteriores puede estar compuesta, por ejemplo, de la siguiente manera, entendiéndose que pueden ocurrir pequeños cambios en las cantidades respectivas de un lote a otro:

Material	(mg/cápsula)	(% p/p)	Función
Gelatina	170,7	42,3	Cubierta
Polysorb 85/70/00	98,0	24,3	Plastificante
Agua purificada	126,4	31,4	Disolvente
Dióxido de titanio	7,9	2,0	Opacificador
Peso total aproximado de la cubierta húmeda	403	100	

35 Los coadyuvantes de procesamiento son triglicéridos de cadena mediana y lecitina, que se utilizan como lubricantes.

La correspondiente cubierta de gelatina seca está compuesta, por ejemplo, de la siguiente manera:

Material	(mg/cápsula)
Gelatina	171
Polysorb 85/70/00	98
Agua purificada	N/A
Dióxido de titanio	8
Peso total aproximado de la cubierta húmeda	277

40 Alternativamente, la cubierta de gelatina húmeda para las cápsulas anteriores puede, por ejemplo, estar compuesto de la siguiente manera:

Material	(mg/cápsula)	(% p/p)	Función
Gelatina	169,9	42,15	Cubierta
Polysorb 85/70/00	42,3	10,5	Plastificante
Glicerina	44,5	11,0	

(continuación)

ES 2 974 660 T3

Material	(mg/cápsula)	(% p/p)	Función
Agua purificada	138,5	34,35	Disolvente
Dióxido de titanio	7,9	2,0	Opacificador
Peso total aproximado de la cubierta húmeda	403	100	

Los auxiliares de procesamiento son triglicéridos de cadena mediana y lecitina, que se utilizan como lubricantes.

La correspondiente cubierta de gelatina seca está compuesta, por ejemplo, de la siguiente manera:

5

Material	(mg/cápsula)
Gelatina	170
Polysorb 85/70/00	42
Glicerina	45
Agua purificada	N/A
Dióxido de titanio	8
Peso total aproximado de la cubierta húmeda	265

Ejemplo 4:

Las cápsulas de gelatina blanda (ovaladas, tamaño 12) de 667 mg por cápsula se preparan de la siguiente manera:

10

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	0,5	0,075	Ingrediente activo
Capryol™ 90	197,87	29,67	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	329,77	49,44	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	131,87	19,77	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	6,67	1	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,05	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 4a:

Alternativamente, se preparan cápsulas de gelatina blanda (ovaladas, tamaño 12) de 667 mg por cápsula de la siguiente manera:

15

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	0,5	0,075	Ingrediente activo
Capryol™ 90	199,65	29,933	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	332,75	49,888	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	133,10	19,955	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	0,667	0,100	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,050	Antioxidante
Total	667	100	

Las cápsulas del Ejemplo 4 o del Ejemplo 4a se preparan de acuerdo con el siguiente proceso:

20 Se pesan las materias primas necesarias para la elaboración. Cada excipiente se pesa en uno o varios recipientes separados e identificados. El Kolliphor® RH40, sólido a temperatura ambiente, se licua en un túnel calentado a 55 °C hasta su total licuefacción antes de pesar.

25 Luego, la preparación del relleno se realiza en un sistema mezclador homogeneizador cerrado (Becomix RW15) de acuerdo con las siguientes etapas:

- Kolliphor® RH40, citrato de trietilo y Capryol™ 90 se transfieren por aspiración a un sistema mezclador homogeneizador cerrado precalentado.
- Mezclar los excipientes al vacío a 45 °C hasta que queden visualmente homogéneos. Se realiza una verificación visual de la homogeneidad de la mezcla de excipientes.
- 30 • Enfriamiento del relleno a 35 °C.
- Premezcla de antioxidantes/preparación de citrato de trietilo.

- Transferencia al vacío de la premezcla de antioxidantes/citrato de trietilo al sistema mezclador homogeneizador cerrado.
- Mezclar la formulación al vacío a 35 °C hasta que sea visualmente homogénea. Se realiza una verificación microscópica de bloqueo después de 1 hora de agitación para confirmar la solubilización de los antioxidantes.
- 5 • El pesaje del COMPUESTO se manipula en equipo de protección (aislador o equivalente), premezclado con una parte de la alícuota de Capryol™ 90. Esta mezcla se agita con una espátula desechable hasta obtener una mezcla homogénea de polvo húmedo.
- 10 • Transferencia de la premezcla de COMPUESTO/Capryol™ 90 por aspiración al sistema mezclador homogeneizador cerrado y enjuague del recipiente de la premezcla con la parte restante de Capryol™ 90. Se realiza una verificación visual para verificar la transferencia completa del COMPUESTO al sistema mezclador homogeneizador cerrado.
- Transferencia del enjuague de Capryol™ 90 al sistema mezclador homogeneizador cerrado.
- Transferencia de Capryol™ 90 al sistema mezclador homogeneizador cerrado mediante aspiración para enjuagar los tubos flexibles.
- 15 • Llenar la formulación mezclando hasta que el COMPUESTO esté completamente solubilizado. Se realiza una verificación visual de la ausencia de cristales en el material de relleno y se realiza una IPC de bloqueo para confirmar mediante ensayo la solubilización del COMPUESTO.
- Desaireación de la solución de relleno al vacío. Se realiza una verificación visual de la ausencia de burbujas de aire en el material de relleno.
- • Llenar la descarga de la mezcla en un receptor a lo largo de un filtro de 100 µm.
- 20 • Recipiente de almacenamiento cubierto con nitrógeno en espera de la encapsulación.

Etapa de Encapsulación

- La máquina de encapsulación es del tipo de matriz rotativa. Proporciona una operación continua de formado, llenado y sellado.
- 25 • La máquina es alimentada por dos receptores. Uno contiene la masa de gel fundida utilizada para formar la cubierta, el otro contiene el relleno. La temperatura del receptor de gelatina se mantiene entre 50 y 65 °C.
- La masa de gel fundido fluye por gravedad a través de tubos calentados hasta dos cajas esparcidoras calentadas (la masa de gel fundida se filtra a través de un filtro de nailon de 200 µm). Las cajas esparcidoras vierten simultáneamente la masa de gelatina en dos cintas, que se lubrican con triglicérido de cadena mediana (se añade 0,3 % de lecitina de soja al MCT para la lubricación de la cara externa de la cinta) y se suministran a los troqueles rotativos.
- 30 • Las dos (2) cintas de gel se alimentan entre los dos (2) troqueles giratorios. Los troqueles contienen bolsas emparejadas (12 ovaladas), que dan forma a la cápsula y proporcionan el mecanismo de sellado.
- En el momento preciso en que se alinean las dos mitades de los bolsillos del troquel, se inyecta el material de relleno a través de una cuña de encapsulación entre las cintas de gelatina (el material de relleno fluye por gravedad hacia la tolva hasta la entrada de la bomba de encapsulación. El material de relleno se suministra al punto de relleno mediante el desplazamiento positivo de la bomba de pistón). El llenado se mantiene bajo nitrógeno en el recipiente y la tolva durante toda la encapsulación.
- 35 • El sello se forma como resultado de la presión entre los troqueles y el calor aplicado por la cuña de encapsulación.
- Un primer secado se produce inmediatamente después de la encapsulación en un sistema de secador rotatorio físicamente conectado a la máquina de encapsulación a 32 °C ± 5 °C (aire seco). Las cápsulas se secan en una secadora durante un período de tiempo predeterminado.
- 40

De manera análoga al ejemplo 4, se preparan cápsulas de gelatina blanda (ovaladas, tamaño 12) de 667 mg por cápsula de la siguiente manera:

45 Ejemplo 5:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	1	0,15	Ingrediente activo
Capryol™ 90	197,73	29,65	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	329,47	49,40	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	131,8	19,76	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	6,67	1	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,05	Antioxidante
Total	667	100	

ES 2 974 660 T3

Ejemplo 6:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	5	0,75	Ingrediente activo
Capryol™ 90	196,50	29,46	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	327,50	49,10	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	131	19,64	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	6,67	1	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,05	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 7:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	20	3	Ingrediente activo
Capryol™ 90	192,0	28,79	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	320	47,98	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	128	19,19	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	6,67	1	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,05	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 7a:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	20	3	Ingrediente activo
Capryol™ 90	193,80	29,06	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	323,00	48,43	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	129,20	19,37	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	0,667	0,1	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,05	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 8:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	1	0,15	Ingrediente activo
Capryol™ 90	199,5	29,91	Excipiente lipofílico / Tensioactivo hidrófobo
Kolliphor® RH40	332,5	49,85	Tensioactivo hidrofílico
Citrato de trietilo	133	19,94	Codisolvente hidrofílico
Palmitato de ascorbilo	0,667	0,1	Antioxidante
Acetato de DL-alfa-tocoferilo	0,334	0,05	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 9:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	20	3	Ingrediente activo
Labrafac™ PG	258,529	38,76	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Kolliphor® EL	323,162	48,45	Tensioactivo hidrofílico
Etanol	64,632	9,69	Codisolvente hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante
Total	667	100	

ES 2 974 660 T3

Ejemplo 10:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	20	3	Ingrediente activo

(continuación)

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
Labrafac™ PG	258,529	38,76	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Kolliphor® EL	323,162	48,45	Tensioactivo hidrofílico
Transcutol® HP	64,632	9,69	Codisolvente hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 11:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	15	2,25	Ingrediente activo
Miglyol® 812	260,53	39,06	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Kolliphor® EL	325,696	48,83	Tensioactivo hidrofílico
Transcutol® HP	65,099	9,76	Codisolvente hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 12:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	15	2,25	Ingrediente activo
Labrafac™ PG	260,530	39,06	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Vit E TPGS	390,795	58,59	Tensioactivo hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 13:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	15	2,25	Ingrediente activo
Labrafac™ PG	260,530	39,06	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Gelucire® 48/16	390,795	58,59	Tensioactivo hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 14:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
COMPUESTO	10	1,5	Ingrediente activo
Miglyol® 812	262,531	39,36	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Kolliphor® EL	393,797	59,04	Tensioactivo hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante
Total	667	100	

Ejemplo 15:

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
----------	--------------------------------	-----------------------	---------

ES 2 974 660 T3

COMPUESTO	15	2,25	Ingrediente activo
Labrafac™ PG	260,530	39,06	Excipiente lipofílico / Excipiente oleoso
Kolliphor® EL	390,795	58,59	Tensioactivo hidrofílico
Galato de propilo	0,667	0,1	Antioxidante

(continuación)

Material	Dosis unitaria (mg/cápsula)	Porcentaje (% p/p)	Función
Total	667	100	

IV. Caracterización física y química de composiciones de ejemplo:

5 Pruebas de desafío

Para todas las pruebas de desafío, el punto de tiempo inicial se informa después de la solubilización completa del COMPUESTO.

10 Estudios de dispersión

Los estudios de dispersión se realizan para verificar el comportamiento de las formulaciones bajo dilución (ausencia de precipitación del COMPUESTO). El estudio de dispersión con las formulaciones del COMPUESTO seleccionado se realiza en FaSSGF (pH 1,6), FaSSIF (pH 6,5) y FeSSIF (pH 5,0). Se colocan aproximadamente 5 mL de medio en un vial y se añaden al medio aproximadamente 200 mg de la formulación de relleno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita en un vórtice en el punto de tiempo inicial y luego se invierte periódicamente. La precipitación del medicamento se controla durante seis (6) horas mediante observaciones microscópicas.

20 Estudio de ciclos de temperatura

Se realiza un estudio de ciclos de temperatura para evaluar, en condiciones aceleradas, la precipitación del COMPUESTO y la separación de fases de formulación bajo variación de temperatura. Alternativamente, se almacenan aproximadamente 5 g de formulaciones de COMPUESTOS de relleno seleccionadas durante 24 h a 2-8 °C y 37 °C, durante al menos seis (6) días. Las muestras se observan visualmente para determinar su claridad, material particulado y separación de fases.

25 Estudio del tiempo de espera

El estudio del tiempo de espera se realiza para comprobar cualquier cambio físico del aspecto de la formulación a lo largo del tiempo a temperatura ambiente. Las formulaciones de COMPUESTOS de relleno seleccionadas se almacenan a temperatura ambiente durante al menos siete (7) días. Las muestras se observan como mínimo una vez al día, por ejemplo, para determinar la claridad, precipitación del medicamento, cristalización del medicamento y separación de fases. Esta prueba es indicativa de la estabilidad física a corto plazo de la formulación. Además, se pueden comprobar visualmente los aspectos físicos del contenido de relleno de la cápsula.

35 Desafío con agua

La prueba de desafío con agua se realiza para verificar la ausencia de precipitación del COMPUESTO en el contenido máximo de agua que podría estar presente en la formulación de relleno durante la fabricación y el almacenamiento del producto (no se agrega agua a la formulación como ingrediente, aunque la cubierta de la cápsula puede contener hasta un 8 % de agua, parte de la cual podría potencialmente migrar a la formulación de relleno). Las formulaciones del COMPUESTO de relleno seleccionadas se prueban agregando aproximadamente del 6,5 % al 10 % de agua a la formulación dependiendo del comportamiento del COMPUESTO en la formulación. Se pesan aproximadamente 2,7 g de relleno en un vial y se añaden aproximadamente 0,3 g de agua para alcanzar el 10 % de agua en el relleno. El vial se agita con vórtice durante diez (10) segundos y se deja en condiciones ambientales para que se asiente durante un período de hasta 10 días. Se realizan observaciones visuales y microscópicas (precipitación del medicamento, separación de fases, aspecto físico).

50 Desafío con plastificante

La prueba de desafío con plastificantes se realiza para verificar la ausencia de precipitación del COMPUESTO en el peor de los casos, el contenido de plastificante que podría estar presente en la formulación de relleno debido a su ingreso desde la cubierta de la cápsula. Las formulaciones del COMPUESTO de relleno seleccionadas se desafían agregando aproximadamente un 3 % de plastificante a la formulación. Se pesan aproximadamente 2,9 g de relleno en un vial y se añaden aproximadamente 0,1 g de plastificante. Se evalúan glicerol y Polysorb. El vial se agita con vórtice durante diez (10) segundos y se deja en condiciones ambientales para que se asiente durante un período de 10 días.

Se realizan observaciones visuales y microscópicas (precipitación del medicamento, separación de fases, aspecto físico).

Prueba de digestión

5 Los experimentos de digestión *in vitro* se pueden realizar de forma análoga al procedimiento descrito en la literatura (Cuiné J. et al. 2008. Evaluation of the impact of surfactant digestion on the bioavailability of danazol after oral administration of lipidic self-emulsifying to dogs. J. Pharm. Sci. 97(2), 995-1012). La prueba de digestión se realiza para comprobar la ausencia de precipitación del COMPUESTO después de la digestión "*in vitro*" de la formulación. 10 Aproximadamente 0,5 g de la formulación del COMPUESTO de relleno seleccionado se disuelven en 50 mL de solución SIF. La mezcla resultante se agita magnéticamente a 37 °C durante 3 h. Se realizan observaciones microscópicas para comprobar la precipitación del COMPUESTO. La prueba de digestión también se realiza con la formulación de placebo (sin COMPUESTO) en paralelo como referencia. El porcentaje del COMPUESTO solubilizado en la fase acuosa de las alícuotas de digestión tomadas durante los experimentos de digestión se puede determinar mediante HPLC. 15

Evaluación de la estabilidad de las soluciones de excipientes

20 Se pueden preparar muestras de formulación para el seguimiento del estudio de estabilidad física y química y probar su estabilidad física y química durante el almacenamiento, por ejemplo, a 40 °C / 75 % de humedad relativa en viales de vidrio de color ámbar durante 1 mes, 3 meses o 12 meses; utilizando controles mediante exámenes microscópicos y ensayos de HPLC.

Evaluación de la estabilidad de cápsulas de gelatina blanda

25 La estabilidad a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR de las cápsulas que contienen lotes de ejemplo se evalúa mediante HPLC para determinar el contenido y las sustancias relacionadas utilizando el siguiente procedimiento analítico:

30 Sistema de HPLC: Waters UPLC Acquity H-Class o equivalente; Flujo: 1,5 mL min; Temperatura de la columna: 50 °C; Temperatura del inyector automático: 25 °C; Volumen de inyección: 3,0 µL; Columna: Waters Cortecs Shield RP18 1,6 µm 2,1*150 mm; Longitud de onda: 250 nm; Concentración de muestra 20 µg/mL; Disolvente A: Agua + TFA al 0,05 % (v/v); Disolvente B: Acetonitrilo + TFA al 0,05 % (v/v); Gradiente:

Tiempo (min) %	Disolvente A %	Disolvente B
0,0	98	2
20,0	5	95
20,5	0	100
27,0	0	100
27,5	98	2
32,0	98	2

35 Las composiciones de los Ejemplos 7, 7a y 8 muestran menos del 0,1 % p/p de aumento de impurezas a 25 °C / 60 % de HR en los puntos de tiempo de 1, 3, 6, 9 y 12 meses.

40 Las composiciones de los Ejemplos 7, 7a y 8 muestran un aumento de impurezas de menos del 0,1 % p/p a 40 °C/75 % de HR en puntos de tiempo de 1, 3 y 6 meses.

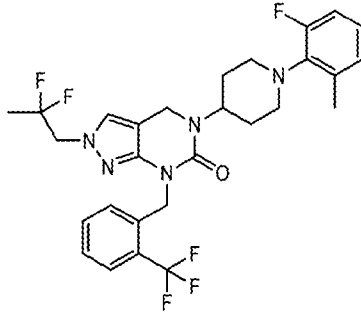
Las composiciones de los Ejemplos 7, 7a y 8 muestran resultados estables para el contenido a 25 °C/60 % de HR en puntos de tiempo de 1, 3, 6, 9 y 12 meses.

45 Las composiciones de los Ejemplos 7, 7a y 8 muestran resultados estables para el contenido a 40 °C/75 % de HR en puntos de tiempo de 1, 3 y 6 meses.

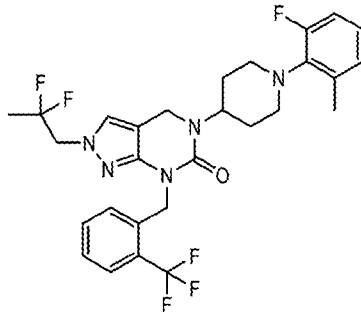
Por lo tanto, las cápsulas de todos los lotes investigados pueden considerarse estables durante al menos 12 meses a 25 °C/60 % de HR y durante al menos 6 meses a 40 °C/75 % de HR.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que es un sistema de administración de medicamentos autoemulsionante (SEDDS), un sistema de administración de medicamentos automicroemulsionante (SMEDDS) o un sistema de administración de medicamentos autonanoemulsionante (SNEDDS); comprendiendo dicha composición farmacéutica el compuesto 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona:



- 10 en la que dicho compuesto está en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; en la que dicha composición farmacéutica comprende una mezcla de excipientes que comprende
- uno o más excipiente(s) lipofílico(s);
 - uno o más tensioactivo(s) hidrofílico(s); y
- 15 • opcionalmente uno o más codisolvente(s) hidrofílico(s).
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1; que comprende
- el compuesto 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona:



- 20 en la que dicho compuesto está en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y
- una mezcla de excipientes que comprende:
 - un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de uno o más excipiente(s) lipofílico(s), en la que dicho excipiente(s) lipofílico(s) se seleccionan independientemente de
 - tensioactivos hidrófobos seleccionados entre monoésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina; y/o
 - excipientes oleosos seleccionados entre aceites triglicéridos de cadena mediana y diésteres de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
 - un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de uno o más tensioactivo(s) hidrofílico(s), en la que dichos tensioactivo(s) hidrofílico(s) se seleccionan independientemente de lípidos de cadena larga que forman derivados con polietilenglicol y mono/diésteres de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forman derivados con polietilenglicol; y
 - un total de aproximadamente $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o más codisolventes hidrofílicos;
- 35 en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende
- una cantidad total de $0,05 \pm 0,005$ a $5 \pm 0,05$ % en peso de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona en forma de base libre; y

- una cantidad total de al menos 80 ± 8 % en peso de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:

- 5 ➤ un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
- un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol; y
- un total de 0 a $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
- 10 ➤ un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
- un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol; y
- un total de 0 a $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
- un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
- 15 un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un mono/diéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina que forma derivado con polietilenglicol; y
- un total de 0 a $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
- un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina;
- 20 un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol; y
- un total de 0 a $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;
- un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un triéster de ácido graso de cadena mediana de glicerina;
- 25 un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol; y
- un total de 0 a $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos; o
- un total de 20 ± 2 a 50 ± 5 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es diéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
- 30 un total de 30 ± 3 a 80 ± 8 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino que forma un derivado con polietilenglicol; y
- un total de 0 a $25 \pm 2,5$ % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos;

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y
 en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

- 35 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

- una cantidad total de $0,075 \pm 0,0075$ a $4,5 \pm 0,45$ % en peso de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona en forma de base libre; y
- 40 • una cantidad total de al menos 80 ± 8 % en peso de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
- un total de 20 ± 2 a 40 ± 4 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
- 45 ➤ un total de 40 ± 4 a 70 ± 7 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol; y
- ningún codisolvente hidrofílico; o un total de 10 ± 1 a 20 ± 2 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol;

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y
 en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

- 50 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste esencialmente en:

- una cantidad total de $0,075 \pm 0,0075$ a $4,5 \pm 0,45$ % en peso de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona en forma de base libre; y
- 55 • una cantidad total de al menos 90 ± 9 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica de una mezcla de excipientes; en la que dicha mezcla de excipientes comprende:
- un total de 20 ± 2 a 40 ± 4 % en peso de un excipiente lipofílico, en la que dicho excipiente lipofílico es un monoéster de ácido graso de cadena mediana de 1,2-propanodiol;
- un total de 40 ± 4 a 70 ± 7 % en peso de un tensioactivo hidrofílico, en la que dicho tensioactivo hidrofílico es un aceite de ricino hidrogenado que forma un derivado con polietilenglicol; y
- 60 ➤ ningún codisolvente hidrofílico; o un total de 10 ± 1 a 20 ± 2 % en peso de uno o dos codisolventes hidrofílicos seleccionados entre citrato de trietilo, etanol y monoetiléter de dietilenglicol;

en la que el % en peso total de dicha mezcla de excipientes es 100; y

- opcionalmente uno o dos ingredientes o aditivos convencionales seleccionados entre uno o dos antioxidantes seleccionados entre

- 5
- un eliminador de oxígeno en una cantidad inferior a $2 \pm 0,2$ % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica, y/o
 - un terminador de cadena en una cantidad inferior a $0,3 \pm 0,03$ % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica;

en la que el % en peso total de la composición farmacéutica es 100.

- 10
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho eliminador de oxígeno está presente con respecto al peso total de la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 1 % en peso.

- 15
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 5 ó 6, en la que dicho terminador de cadena está presente con respecto al peso total de la composición farmacéutica en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 0,2 % en peso.

- 20
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha composición farmacéutica se introduce en cápsulas de gelatina blanda.

- 25
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona en forma cristalina se usa para la preparación de dicha composición.

- 30
10. Una forma cristalina de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$ y $14,4^\circ$; en la que dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene utilizando radiación combinada de $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ de Cu, sin eliminación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores de 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

- 35
11. Una forma cristalina de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada por la presencia de picos en el diagrama de difracción de rayos X en polvo en los siguientes ángulos de refracción 2θ : $6,2^\circ$, $9,5^\circ$, $14,4^\circ$, $15,7^\circ$ y $18,6^\circ$; en la que dicho diagrama de difracción de rayos X en polvo se obtiene utilizando radiación combinada de $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ de Cu, sin eliminación de $K\alpha_2$; y la precisión de los valores de 2θ está en el intervalo de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

- 40
12. Una forma cristalina de 2-(2,2-difluoro-propil)-5-[1-(2-fluoro-6-metil-fenil)-piperidin-4-il]-7-(2-trifluorometil-bencil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ona de acuerdo con la reivindicación 11, que tiene un punto de fusión de aproximadamente 163°C determinado mediante calorimetría diferencial de barrido.

- 45
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como medicamento.

- 50
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con eventos patógenos asociados con niveles elevados de C5a y/o con activación de C5aR.

- 50
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en la prevención/profilaxis o tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados entre enfermedades o trastornos vasculíticos, enfermedades o trastornos inflamatorios que implican liberación de microvesículas intravasculares, enfermedades del complejo inmune (IC), enfermedades o trastornos neurodegenerativos, enfermedades o trastornos inflamatorios relacionados con el complemento, enfermedades o trastornos ampollosos, enfermedades o trastornos relacionados con isquemia y/o lesión por reperfusión isquémica, enfermedades o trastornos inflamatorios del intestino, enfermedades o trastornos autoinmunes y cáncer.

Figura 1

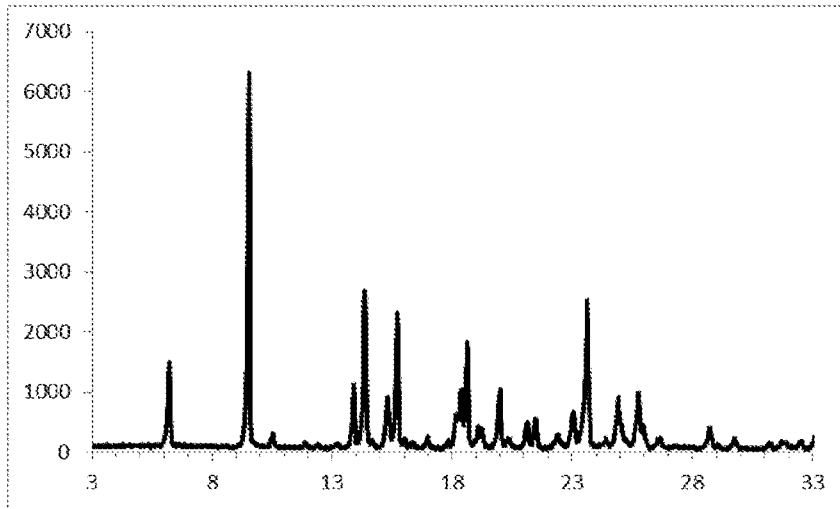


Figura 2

