

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713647-1 A2**

(22) Data de Depósito: 12/06/2007
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/48
A61K 9/16
A61K 47/10
A61K 47/20
A61K 47/26
A61K 47/32
A61K 47/38

(54) **Título:** FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E COMPOSIÇÕES DE UM ANTAGONISTA SELETIVO CXCR2 OU CXCR1 E MÉTODOS PARA O USO DO MESMO VISANDO O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS

(57) **Resumo:** FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E COMPOSIÇÕES DE UM ANTAGONISTA SELETIVO DE CXCR2 OU CXCR1 E MÉTODOS PARA O USO DO MESMO VISANDO O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS. A presente invenção refere-se composições também a kits e métodos que são baseados em um antagonista seletivo CXCR2 ou CXCR1 e CXCR2 que são úteis para o tratamento de distúrbios inflamatórios.

(30) **Prioridade Unionista:** 12/06/2006 US 60/812,724

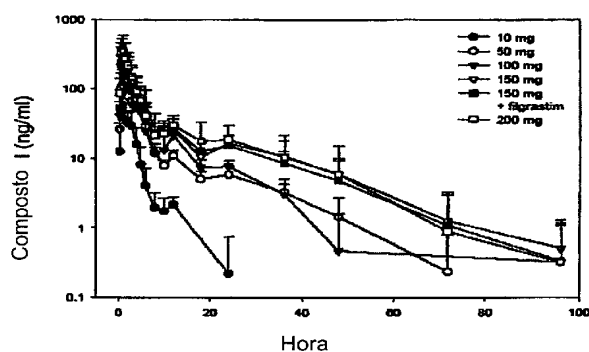
(73) **Titular(es):** Schering Corporation

(72) **Inventor(es):** Jim H. Kou, Jonathan D. Eichman

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007013805 de 12/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/146296 de 21/12/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E COMPOSIÇÕES DE UM ANTAGONISTA SELETIVO DE CXCR2 OU CXCR1 E MÉTODOS PARA O USO DO MESMO VISANDO O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS"**.

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições assim como kits e métodos baseados em um antagonista seletivo de ou CXCR2 ou de ambos CXCR1 e CXCR2, que são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias (por exemplo, dor inflamatória aguda, artrite, doença pulmonar obstrutiva

10 crônica (COPD), psoríase, asma (incluindo asma neutrofílica).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Leucócitos polimorfonucleares (PMN), predominantemente granulócitos neutrofílicos, são as mais numerosas células sanguíneas brancas e são as primeiras células recrutadas para um sítio de inflamação, após o que

15 liberam proteases, espécies reativas de oxigênio, e potentes mediadores inflamatórios. Quimiocinas com o padrão ELRCXC são os maiores mediadores de quimiotaxis neutrófilos e compartilham dois receptores distintos, CXCR1 e CXCR2. Consequentemente, um antagonista seletivo de um ou de ambos CXCR1 e CXCR2 pode se mostrar útil no tratamento de doenças in-

20 flamatórias sem efeitos colaterais adversos associados a terapias correntes.

Existe uma necessidade de composições de um antagonista seletivo de um ou ambos CXCR1 e CXCR2. Por exemplo, composições que são receptivas ao processamento em larga escala e apresentam certas características que incluem um perfil de dissolução e de liberação imediata as-

25 sim como estabilidade de cor.

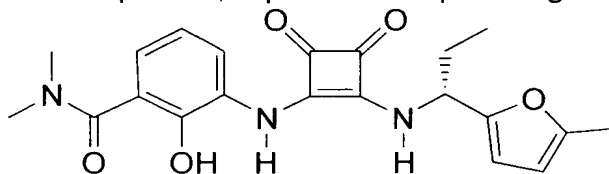
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê composições baseadas em um antagonista seletivo de CXCR2 assim como kits e métodos, que utilizam os mesmos para o tratamento de doenças inflamatórias. A presente invenção

30 também provê composições a base de um antagonista seletivo de ambos CXCR1 e CXCR2 assim como kits e métodos que utilizam os mesmos para o tratamento de doenças inflamatórias. Geralmente, o uso de um antagonis-

ta seletivo de ou CXCR2 ou de ambos CXCR1 e CXCR2 reduz efeitos colaterais adversos associados a antagonistas não-seletivos de CXCR1 e/ou CXCR2. Notavelmente, são providas composições que são receptivas a um processamento em larga escala e apresentam certas características que incluem um perfil de dissolução favorável assim como estabilidade de cor.

Em concretizações preferidas, o antagonista seletivo de ou CXCR1 ou de ambos CXCR1 e CXCR2 é 2-hidróxi-N, N-dimetil-3-[[2-[[1(R)-5-metil-2-furanil]propil]amino]-3, 4-dioxo-1-ciclobuten-1-il]amino]benzamida, aqui denominada de composto I, representado pela seguinte estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em uma concretização, o composto I é um monohidrato. Em uma concretização, uma quantidade eficaz terapeuticamente do composto I, que antagoniza seletivamente CXCR2 situa-se na faixa de aproximadamente 3 mg ao dia a aproximadamente 50 mg ao dia. Em outra concretização, o composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em uma quantidade eficaz terapeuticamente que antagoniza seletivamente ambos CXCR1 e CXCR2.

Em concretizações preferidas, um sal farmaceuticamente aceitável do composto I é preparado a partir de um sal de adição ácida aceitável farmaceuticamente selecionado do grupo consistindo em um ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidrobromico, ácido clorídrico, ácido isetiônico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfônico, ácido mícico, ácido nítrico, ácido pamóico, ácido pantotênico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico e ácido sulfônico p-tolueno.

A presente invenção provê uma composição compreendendo um antagonista seletiva de CXCR2 e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. A presente invenção também provê uma composição compreendendo um antagonista seletivo de ambos CXCR1 e CXCR2 e pelo me-

nos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em uma concretização preferida, o antagonista seletivo de ambos CXCR1e CXCR2 é um composto I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

5 A presente invenção provê uma composição compreendendo composto I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável que provê liberação de pelo menos aproximadamente 83% do composto I em 5 minutos quando testado utilizando-se um aparelho agitador de palheta USP II, preenchido com 900 mL de meio de dissolução consistindo de 0, 5% de solução de laurílico sulfato de sódio tamponada com tampão de fosfato de sódio pH 6, 8 a 37°C $\pm$ 0, 5°C
10 com a velocidade de palheta ajustada a 75 RPM. Preferivelmente, a composição provê liberação de pelo menos aproximadamente 99% do composto I em 15 minutos.

Em uma concretização, pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes. Em uma outra concretização, pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes. Em ainda outra concretização, pelo menos um excipiente
20 farmacêuticamente aceitável é um agente umectante, um ligante, um diluente, ou um desintegrante, ou qualquer combinação de dois ou mais destes.

Em uma concretização, a composição é cor-estável conforme avaliado pela comparação da cor de uma primeira amostra tirada após a mistura do composto I, um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes em um leite fluidificado com uma segunda amostra tirada após perda na secagem $\leq$ 4% obtida sob uma temperatura de ar de admissão de 70°C, sendo que a segunda amostra continuou secando sob uma temperatura de ar de admissão de 70°C por pelo menos 80 minutos.

30 Em uma concretização da composição, um ou mais agentes umectantes está presente em aproximadamente 0, 1-8% (peso/peso). Em uma concretização, um ou mais agentes umectantes é laurílico sulfato de

sódio em uma razão de laurílico sulfato de sódio para composto I de aproximadamente 1:10. Em uma concretização, um ou mais agentes umectantes é laurílico sulfato de sódio em uma faixa de aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 5% (peso/peso). Preferivelmente, um ou mais agentes umectantes é laurílico sulfato de sódio presente em uma faixa de aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 2% (peso/peso); mais preferivelmente a aproximadamente 1, 5% (peso/peso).

A presente invenção também provê uma composição compreendendo composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, que provê a liberação de pelo menos aproximadamente 92% do composto I em 15 minutos, quando testado utilizando-se um agitador de palhetas USP II preenchido com 900 mL de meio de dissolução consistindo em 0, 2% de solução SLS tamponada com um tampão de fosfato de sódio pH 7, 4 a 37°C $\pm$ 0, 5°C com uma velocidade de palheta ajustada a 75 RPM. Preferivelmente, a composição provê liberação de pelo menos aproximadamente 96% do composto I em 30 minutos.

Em uma concretização, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes. Em uma outra concretização, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes. Em ainda uma outra concretização, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável é um agente umectante, um ligante, um diluente, ou um desintegrante, ou qualquer combinação de dois ou mais destes.

Em uma concretização da composição, um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, e um ou mais desintegrantes são misturados em um leito fluidificado. Em uma concretização, um ou mais agentes umectantes é poloxâmero presente em uma razão de poloxâmero para composto I de entre aproximadamente 0, 3:1 a aproximadamente 1, 2:1. Preferivelmente, a razão de poloxâmero para composto I é de aproximadamente 1, 2 para 1. Em uma concretização, um ou mais agen-

tes umectantes é poloxâmero presente em aproximadamente 0, 1-8% (peso/peso).

Em uma concretização, um ou mais ligantes está presente em aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 20% (peso/peso). Em uma concretização preferida, um ou mais ligantes é povidona presente em uma razão de povidona para composto I de entre aproximadamente 0, 18:1 a aproximadamente 1, 8:1. Em uma outra concretização preferida, a razão de povidona para composto I é de aproximadamente 0, 66 para 1. Em uma concretização, um ou mais ligantes é povidona presente em aproximadamente 0, 3% a aproximadamente 5% (peso/peso). Em uma concretização, um ou mais ligantes é povidona presente em aproximadamente 2% a aproximadamente 3% (peso/peso).

Em uma concretização, a composição é estável por pelo menos 6 meses a 40°C/75% de umidade relativa (RH) quando embalada em frascos de polietileno de alta densidade – frascos (HSPE). Preferivelmente, a composição é estável por pelo menos 18 meses a 25°C/60% de umidade relativa (RH) quando em embalada em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE).

Em uma concretização, um ou mais ligantes é amido pregelatinizado presente em aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 20% (peso/peso). Em uma concretização preferida, o amido pregeletaninizado está presente em uma razão de amido pregelatinizado para composto I entre aproximadamente 0, 3:1 a aproximadamente 1, 2:1. Em uma outra concretização preferida, o amido pregelatinizado está presente em aproximadamente 6% a aproximadamente 7% (peso/peso).

Em uma concretização, um ou mais diluentes está presente em aproximadamente 10% a aproximadamente 90% (peso/peso). Em uma concretização preferida, um ou mais diluentes é celulose microcristalina e lactose.

Em uma concretização, um ou mais desintegrantes está presente em aproximadamente 2% a aproximadamente 30% (peso/peso). Em uma concretização preferida, um ou mais desintegrantes é crospovidona.

Em uma concretização, a composição também compreende um ou mais glidantes. Em uma concretização preferida, um ou mais glidantes está presente em aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% (peso/peso). Em uma concretização preferida, um ou mais glidantes é dióxido de silício.

Em uma concretização, a composição também compreende um ou mais lubrificantes. Preferivelmente, um ou mais lubrificantes está presente em aproximadamente 0, 2% a aproximadamente 5% (peso/peso). Em uma concretização preferida, um ou mais lubrificantes é estearato de magnésio.

A presente invenção também provê uma composição compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Composto I	3
Monohidrato de lactose	115,72
Celulose microcristalina	35,2
Crospovidona	16,5
Povidona	5,28
Lauril sulfato de sódio	0,3

Em uma concretização, a composição também compreende os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Celulose microcristalina	24,2
Crospovidona	16,5

Em uma concretização, a composição também compreende os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	2,2
Estearato de magnésio	1,1

A presente invenção também provê uma composição compreen-

dendo os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Composto I	10
Monohidrato de lactose	108,02
Celulose microcristalina	35,2
Crospovidona	16,5
Povidona	5,28
Lauril sulfato de sódio	1

Em uma concretização, a composição também compreende os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Celulose microcristalinaCellulose	24,2
Crospovidona	16,5

5 Em uma concretização, a composição também compreende os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	2,2
Estearato de magnésio	1,1

A presente invenção também provê uma composição compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Composto I	30
Monohidrato de lactose	86,02
Celulose microcristalina	35,2
Crospovidona	16,5
Povidona	5,28
Lauril sulfato de sódio	3

Em uma concretização, a composição compreende além disso os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Celulose microcristalina	24,2
Crospovidona	16,5

Em uma concretização, a composição compreende além disso os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	2,2
Estearato de magnésio	1,1

5

A presente invenção também provê uma composição compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Composto I	1
Monohidrato de lactose	5,64
Celulose microcristalina	2,8
Crospovidona	2,8
Poloxâmoro 188	1,2
Povidona	0,66
Dióxido de silício	0,1

Em uma outra concretização, a composição compreende além disso, os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Monohidrato de lactose	50,6
Celulose microcristalina	120
Crospovidona	12,2

10 Em uma concretização, a composição além disso compreende os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Dióxido de silicone	2
Estearato de magnésio	1

A presente invenção também provê uma composição compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Composto I	10
Monohidrato de lactose	56,4
Celulose microcristalina	28
Crospovidona	28
Poloxâmero 188	12
Povidona	6,6
Dióxido de silício	1

Em uma concretização, a composição além disso compreende os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Monohidrato de lactose	58
Celulose microcristalina	8
Crospovidona	10

5

Em uma concretização, a composição além disso compreende os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	1
Estearato de magnésio	1

A presente invenção também provê uma composição compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Composto I	10
Monohidrato de lactose	57,5
Celulose microcristalina	28,8
Crospovidona	28
Amido pregelatinizado	12
Poloxâmero 188	12

Em uma concretização, a composição além disso compreende

os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Celulose microcristalina	28,8
Crospovidona	8
Amido pregelatinizado	12

Em uma concretização, a composição além disso compreende os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	2
Estearato de magnésio	1

5 A presente invenção também provê uma composição compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Composto I	50
Monohidrato de lactose	55,3
Celulose microcristalina	25,1
Crospovidona	32,5
Amido pregelatinizado	15
Poloxâmero 188	15

Em uma concretização, a composição além disso compreende os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Celulose microcristalina	25,1
Crospovidona	12,5
Amido pregelatinizado	15

Em uma concretização, a composição além disso compreende os seguintes componentes:

Componentes	Mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	3
Estearato de magnésio	1,5

composto I entre aproximadamente 484 ng.hr/ml e aproximadamente 489 ng.hr/ml, seguindo uma administração oral em dose única de 30 mg de composto I em um ser humano. Em uma concretização, a composição mostra um meio C_{max} de composto I entre aproximadamente 122 ng/ml e aproximadamente 147 ng/ml, seguindo uma administração oral em dose única de 30 mg de composto I em um ser humano. Em uma concretização, a composição mostra um meio T_{max} de composto I entre aproximadamente 0, 5 e aproximadamente 2 horas, seguindo uma administração oral em um ser humano.

Em uma concretização preferida, a presente invenção provê kits compreendendo:

- Um recipiente apresentando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista seletivo de CXCR2 ou de ambos CXCR1 e CXCR2;
- Instruções de uso para tratar doença inflamatória.

Em uma concretização do kit, o antagonista seletivo de ambos CXCR1 e CXCR2 é composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em outra concretização do kit, o composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste está presente em uma forma de dose unitária contendo aproximadamente 3 mg, aproximadamente 10 mg, ou aproximadamente 30 mg de composto I ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste.

A presente invenção também provê métodos para o tratamento de doenças inflamatórias e um paciente que sofre deste mal, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição aqui descrita. Em concretizações preferidas, a doença inflamatória é selecionada de dor inflamatória aguda, artrite, COPD, psoríase, e asma. Em uma concretização preferida, a doença inflamatória é COPD. Em outra concretização preferida, a doença inflamatória é psoríase. E ainda em outra concretização preferida, a doença inflamatória é asma. Em mais uma outra concretização preferida, a doença inflamatória é asma neutrofílica.

Em uma concretização, a quantidade de composto terapeuticamente eficaz I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é de apro-

ximadamente 3 mg a aproximadamente 200 mg ao dia. Em outra concretização, a quantidade terapeuticamente eficaz de composto I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 50 mg de composto I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, por dia. Em ainda outra concretização, a quantidade terapeuticamente eficaz de composto I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é administrada oralmente e, em forma de dose única contendo aproximadamente 3 mg, aproximadamente 10 mg, ou aproximadamente 30 mg de composto I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 ilustra o percentual de composto I liberado da dissolução de formulações em grânulos 1, 2 e 3 colocado em cápsulas vs. tempo. Vide exemplo 3, acima, para maiores detalhes.

A figura 2 ilustra a concentração média de plasma do composto I (na forma de cápsulas contendo a formulação I) seguida de uma dose oral única de 10, 50, 100, 150 (sozinha ou co-administrada com filgrastim (G-CSF humano) ou 200 mg do composto I a indivíduos saudáveis. Em particular, a figura 2a apresenta um gráfico log-linear e a figura 2b apresenta um gráfico linear-linear. Notavelmente, barras de erro representam ± 1 desvio padrão. Vide exemplo 4 acima para maiores detalhes.

A figura 3 ilustra um diagrama do estudo clínico configurado para demonstrar a biodisponibilidade relativa da formulação 2 a da formulação 3 com base em um estudo de duas partes, randomizado, aberto e cruzado em indivíduos saudáveis.

A figura 4 ilustra um diagrama de um estudo clínico configurado para demonstrar o efeito do composto I em indivíduos com COPD moderado a severo. Em particular, a figura 4 A e a figura 4B apresentam a parte 1 (envolvendo coortes 1-3) e a parte 2 (envolvendo coorte 4) respectivamente, desse estudo clínico.

A figura 5 ilustra um diagrama de um estudo clínico configurado para demonstrar o efeito do composto I em indivíduos com asma neutrofílica severa. Em particular, a figura 5 A apresenta etapas 1 e 2 desse estudo; a

figura 5B apresenta etapas 1-3 desse estudo.

A figura 6 ilustra um diagrama de um estudo clínico configurado para demonstrar o efeito do composto I em indivíduos com psoríase severa. Em particular, a figura 6 A apresenta partes 1 e 2; a figura 6B apresenta a progressão desse estudo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Conforme usado aqui, os termos a seguir mostram as definições estabelecidas abaixo.

Conforme aqui usado, a frase "antagonista seletivo de CXCR2" significa um agente que inibe sinalização de CXCR2 com potência aproximadamente 10 vezes maior do que de uma ou mais outras quimiocinas. Similarmente, a frase "antagonista seletivo de CXCR1 como CXCR2" significa um agente que inibe a sinalização de CXCR1 e CXCR2 com potências aproximadamente 10 vezes maior do que de um ou mais outras quimiocinas.

O composto I é antagonista de CXCR1 ($K_d=4$ nM) humano e de CXCR2 ($K_d=0.05$ nM) humano, altamente seletivo, potente, não-competitivo, duplo reversível, baseado em análises extensivas in vitro, utilizando receptores clonados, membranas neutrófilas e neutrófilos intactos. O composto I oralmente administrado bloqueia eficazmente o recrutamento de neutrófilos para os pulmões de macacos, ratos e camundongos e para cavidades pleurais de ratos camundongos em resposta a diversos desafios incluindo LPS, pentóxido de vanádio, antígeno e irritação mecânica. O composto I compara-se muito favoravelmente a NSAIDs quanto à sua capacidade de inibir edema de pata induzido por carragenina em ratos. O tratamento prolongado com composto I bloqueia a produção de mucina pulmonar em ratos e camundongos assim como alterações histológicas em juntas artríticas de ratos. Esse perfil de atividade do composto I indica sua utilidade como um novo tratamento eficaz contra doenças inflamatórias. O documento de patente WO 02/083624 descreve esse composto (conforme exemplos 360.31 e 405), processo para a fabricação do mesmo, assim como o tratamento de doenças quimiocina-associadas e de câncer, utilizando o mesmo. Do mesmo modo, o documento WO 03/080053 descreve o tratamento de doenças quimiocina-

associadas utilizando esse composto. O documento WO 2004/094398 descreve um novo processo para preparar esse composto e o documento WO 2005/075447 descreve formas polimórficas I-IV desse composto assim como processos para a preparação do mesmo. Em uma concretização, é preferida a forma polimorfa III. Em outra concretização, a forma polimorfa IV é preferida.

Conforme aqui usada, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" com relação ao antagonista seletivo de CXCR2 ou de ambos CXCR1 e CXCR2 significa uma quantidade que provê um benefício terapêutico no tratamento ou administração da doença inflamatória (por exemplo, dor inflamatória aguda, artrite, COPD, psoríase, asma (incluindo asma neutrofílica).

Conforme aqui usado, a frase "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal atóxico preparado a partir de um ácido farmacologicamente aceitável ou base (incluindo ácidos inorgânicos ou bases, ou ácidos orgânicos ou bases). Exemplos de tais ácidos inorgânicos são hidrocloreto, hidrobromato, hidroiodato, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados, por exemplo, a partir de classes de ácidos alifáticos, aromáticos, carboxílicos e sulfônicos, exemplos dos quais são ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucurônico, maleico, furóico, glutâmico, benzoico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embônico (pármico), metanosulfônico, etanossulfônico, pantotênico, benzenosulfônico, esteárico, sulfanílico, algênico e galacturônico. Exemplos de tais bases orgânicas incluem sais metálicos fabricados a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Bases orgânicas apropriadas podem ser selecionadas, por exemplo, a partir de N, N-dibenziletlenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina e procaina. Conforme aqui usado, a frase "doença inflamatória" refere-se a uma doença inflamatória que implica na sinalização via CXCR1 e/ou CXCR2. Em concretização mais preferidas, as composições, kits, e métodos da invenção são usados para tratar dores inflamatórias agudas, artrite, COPD, psoríase e asma (incluindo asma neutrofílica).

Conforme aqui usado, o termo "tratamento" é destinado para significar mitigação ou alívio de uma doença inflamatória (por exemplo, dor inflamatória aguda, artrite, COPD, psoríase, asma (incluindo asma neutrofílica) em um mamífero como um ser humano.

5 Conforme aqui usado, o termo "cápsula" refere-se a um contenedor ou invólucro feito de metil celulose, alcoóis polivinílicos, ou gelatinas desnaturadas ou amido para reter ou conter uma composição compreendendo uma composição da presente invenção e um portador. Existem cápsulas em gel moles e cápsulas em gel rígidas. Diferentemente das cápsulas em gel
10 moles, as cápsulas em gel rígidas são tipicamente feitas de misturas de osso com resistência relativamente alta de gel e gelatinas da pele suína. As próprias cápsulas podem conter pequenas quantidades de corantes, agentes opacizantes, plastificantes e conservantes.

 Conforme aqui usado, o termo "comprimido" refere-se a um
15 comprimido que se desintegra oralmente, contendo uma composição que compreende uma composição da presente invenção e um portador com diluentes adequados. O comprimido pode ser preparado por suave compressão de misturas ou granulações ou por liofilização.

 Conforme aqui usado, a frase "gel oral" refere-se a uma composição compreendendo uma composição da presente invenção e um portador dispersado ou solubilizado em uma matriz semissólida hidrofílica.
20

 Conforme aqui usado, a frase "filme oralmente consumível" refere-se a uma composição compreendendo uma composição da presente invenção e um portador de filme comestível.

25 Conforme aqui usado, a frase "pós para constituição" refere-se a misturas em pó contendo uma composição que compreende uma composição da presente invenção, e um portador com diluentes adequados que podem ser suspensos em água ou sucos.

 Conforme aqui usado, o termo "diluente" refere-se a uma substância que constitui a porção maior da composição. Diluentes adequados
30 incluem açúcares tais como lactose, sucrose, manitol, e sorbitol; amidos derivados de trigo, arroz de milho e batata; e celulosas tais como celulose mi-

crocristalina. A quantidade de diluente na composição pode variar de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% em peso do total da composição, preferivelmente de aproximadamente 25% a aproximadamente 90% em peso, mais preferivelmente de aproximadamente 25% a aproximadamente 80%, mais preferivelmente de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% em peso, ainda mais preferivelmente de aproximadamente 65% a aproximadamente 80% em peso.

Conforme aqui usado, o termo "desintegrante" refere-se a uma substância adicionada à composição para auxiliá-la a separar-se (desintegrar) e liberar o(s) agente(s) medicinal(is). Desintegrantes adequados incluem amidos; amidos modificados "solúveis em água fria" tais como amido carboximetil sódico; gomas naturais e sintéticas tais como alfarroba, caraia, guar, tragacantia e Ágar; derivados de celulose tais como metilcelulose e celulose carboximetil sódica; celulosas microcristalinas e celulosas microcristalinas reticuladas tais como croscarmelose sódica; alginatos tais como ácido algínico e alginato sódico; argilas tais como bentonitas; misturas efervescentes; e super-desintegrantes tais como glicolato de amido sódico. Crospovidona e croscarmelose sódica. A quantidade de desintegrante na composição pode variar de aproximadamente 2% a aproximadamente 30% em peso da composição, preferivelmente de aproximadamente 4% a aproximadamente 22% em peso, mais preferivelmente de aproximadamente 4% a aproximadamente 17% em peso, mais ainda preferivelmente de aproximadamente 4% a aproximadamente 15% em peso.

Conforme aqui usado, o termo "ligante" refere-se a uma substância que liga ou "cola" pós e os torna coesivos, formando grânulos, servindo assim como "adesivo" na composição. Ligantes acrescentem resistência coesiva já presente no diluente ou agente de volume. Ligantes adequados incluem açúcar tais como sacarose; amidos derivados de trigo, arroz de milho e batata, incluindo amido pregelatinizado; gomas naturais tais como acácia, gelatina e tragacantia; derivados de algamarinha tais como ácido algínico, alginato sódico e alginato amônio-cálcio; materiais de celulose tais como metilcelulose, celulose carboximetil sódica e celulose hidroxipropilmetil; poli-

vinilpirrolidinona; e inorgânicos tais como silicato de alumínio de magnésio. A quantidade de ligantes na composição pode variar de aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 20% em peso da composição, preferivelmente de aproximadamente 0, 3% a aproximadamente 10% em peso, mais preferivelmente 0, 3% a aproximadamente 5% em peso, ainda mais preferivelmente de aproximadamente 0, 3% a aproximadamente 3% em peso.

Conforme aqui usado, o termo "lubrificante" refere-se a uma substância adicionada à composição para permitir que os grânulos, etc. após ter sido comprimida, liberem do molde ou da matriz, reduzindo a fricção ou desgaste. Lubrificantes adequados incluem estearatos metálicos tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio ou estearato de potássio; ácido esteárico; ceras com alto ponto de fusão; e lubrificantes solúveis em água tais como cloreto de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, oleato de sódio, glicóis de polietileno, e d'l-leucina. Lubrificantes são normalmente adicionados no último estágio antes da compressão, já que eles precisam estar presentes na superfície dos grânulos e no meio deles e os componentes da prensa para fabricar comprimidos. A quantidade de lubrificante na composição pode variar de aproximadamente 0, 2% a aproximadamente 5% em peso da composição, preferivelmente de aproximadamente 0, 5% a aproximadamente 2%, mais preferivelmente de aproximadamente 0, 3% a aproximadamente 1, 5% em peso.

Conforme usado aqui, o termo "glidante" refere-se a uma substância que impede uma autoaglomeração e melhora as características de fluxo de granulações, de forma que o fluxo é suave e uniforme. Glidantes adequados incluem dióxido de silício e talco. A quantidade de glidante na composição pode variar de aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 5% em peso do total da composição, preferivelmente de aproximadamente 0, 5% a aproximadamente 2% em peso.

Conforme aqui usado, a frase "agente umectante" refere-se a uma substância que permite que a composição seja umedecida, abaixando sua tensão de superfície. Agentes umectantes podem ser aniônicos, catiônicos ou não-iônicos. Agentes umectantes adequados incluem sódio de docu-

sato, uma cera emulsificante BP, monooleato de glicerol autoemulsificante, laurílico sulfato de sódio, cloreto de benzetônio, cetrimida, incompatibilidade de laurílico sulfato de sódio, atividade de clorhexidina, ceras emulsificantes, butilparabeno, cera emulsificante USP, etilparabeno, monooleato de glicerol, metilparabeno, polioxietileno alquil éteres, derivados de óleo de rícino de polioxietileno, ésteres de ácido graxo e de polioxietileno de sorbitol, estearatos de polioxietileno, polysorbato 80, propilparabeno, ácido sórbico, ésteres de sorbitol e citrato de trietila. A quantidade do agente umectante pode variar de aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 8% em peso da composição, mais preferivelmente 0, 1% a aproximadamente 5% em peso da composição, mais preferivelmente de aproximadamente 0, 1% a aproximadamente 1%.

Em uma concretização, as composições e kits da presente invenção são para administração oral. Para preparações orais, também pode estar presente um portador farmacêuticamente aceitável (que inclui diluentes, excipientes, ou materiais portadores), na composição. O portador é adequadamente selecionado com relação à forma pretendida de administração, isto é, cápsulas orais (seja de carga sólida, semissólida(gel), ou líquida), pós para constituição, géis orais, comprimido oralmente desintegrante, filmes oralmente comestíveis, elixires, xaropes, suspensões e similares, e compatível com práticas farmacêuticas convencionais. Por exemplo, para administração oral na forma de cápsulas, os agentes ativos farmacêuticamente podem ser combinados com qualquer portador inerte farmacêuticamente aceitável, atóxico, tais como lactose, amido, sacarose, celulose, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, manitol, álcool etílico (formas líquidas) e similares. Além disso, caso seja pretendido ou necessário, ligantes adequados, lubrificantes, desintegrantes, desinfetantes e agentes corantes também podem ser incorporados à mistura. Ligantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais acácia, alginato de sódio, celulose de carboximetila, polietileno glicol e ceras. Lubrificantes adequados ácido bórico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Desintegrantes adequados inclu-

em amido, metilcelulose, goma Ágar, e similares. Desintegrantes adequados incluem cloreto de benzalcônio e similares. Agentes adoçantes e aromatizantes e conservantes também podem ser incluídos onde for apropriado.

Adicionalmente, as composições e kits da presente invenção
5 podem ser formuladas em uma forma de liberação adequada para produzir a liberação a taxas controladas de qualquer um ou mais agentes farmaceticamente ativos para otimizar o efeitos terapêuticos. Composições adequadas para liberação contínua incluem cápsulas em camadas (por exemplo, contém camadas de taxas de desintegração variáveis ou matrizes poliméricas de liberação controlada impregnadas com os agentes medicinais) que
10 são moldadas em cápsulas que contém tais matrizes poliméricas porosas impregnadas ou encapsuladas.

Em outra concretização, as composições e kits da presente invenção são para administração parenteral, por exemplo, intravenosa, intra-
15 traumoral, subcutânea ou intramuscular.

Assim, para preparar uma solução aquosa para injeção parenteral, é possível usar um co-solvente, por exemplo, um álcool como etanol ou um glicol, tal como polietileno glicol ou propileno glicol, ou glicerina, e opcionalmente, um surfactante hidrofílico tal como Tween[®] 80. Uma solução oleosa injetável por via intramuscular pode ser preparada, por exemplo, pela solubilização do princípio ativo com um triglicerídeo ou um glicerol Ester. O portador (excipiente) substancialmente não-aquoso pode ser qualquer substância que seja biocompatível e líquido ou suave suficiente a temperatura do corpo. O portador normalmente é hidrofóbico e comumente orgânico, por
20 exemplo, um óleo ou gordura de origem ou derivação vegetal, animal, mineral ou sintética. Preferivelmente, mas não necessariamente, o portador inclui pelo menos uma parte química do tipo que tipifica compostos "gordos", por exemplo, ácidos graxos, alcoóis, ésteres, etc, isto é, uma cadeia de hidrocarbono, uma ligação Ester, ou ambos. Ácidos "graxos" nesse contexto incluem ácidos acéticos, propiônicos e butíricos, incluindo ácidos orgânicos de
25 cadeia linear ou ramificada contendo até 30 ou mais átomos de carbono.

Preferivelmente, o portador é imiscível em água e/ou solúvel nas

substâncias comumente conhecidas como solventes de gordura. O portador pode corresponder a um produto de reação tal como um composto "graxo" ou compostos com um composto hidróxi, por exemplo, um álcool monoídrico, diídrico, trihidrico ou ainda polihidricos, por exemplo, glicero, propanediol, laurílico álcool, polietileno ou propileno glicol, etc. Esses compostos incluem as vitaminas lipo-solúveis, por exemplo, tocoferóis e seus ésteres, por exemplo, acetatos algumas vezes produzidos para estabilizar tocoferóis. As vezes, por razões de economia, o portador pode compreender preferivelmente, um óleo natural, vegetal, não modificado tal como óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de palma, ou uma gordura não modificada. Alternativamente, o óleo vegetal ou gordura vegetal pode ser modificado por hidrogenação ou outros meios químicos que sejam compatíveis com a presente invenção. O uso apropriado de substâncias hidrofóbicas preparadas por meios sintéticos também é previsto.

Composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral pode ser formuladas com um tampão adequado, por exemplo, Tris-HCL, acetato ou fosfato tais como tampão de fosfato de sódio/fosfato de sódio monobásico, e excipientes farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, sacarose), portadores (por exemplo, albumina sérica humana), agentes de toxicidade (por exemplo, NaCL), conservantes (por exemplo, timerosal, cresol ou benilálcool) e surfactantes (por exemplo, Tween ou polissorabatos) em água estéril para injeção.

Seringas tipicamente adequadas incluem sistemas que compreendem um frasco pré-carregado anexado a uma seringa tipo-caneta tal como uma NOVOLET Novo Pen, comercializada pela Novo Nordisk, assim como seringas pré-carregadas, tipo-caneta que permitem ao usuário se autoinjetar facilmente. Outros sistemas de seringa incluem uma seringa tipo-caneta que compreende um cartucho de vidro contendo um diluente e pó liofilizado em um compartimento separado.

Geralmente, uma quantidade de antagonista seletivo de um ou ambos CXCR1 e CXCR2 a ser administrada, é decidida caso a caso pelo médico atendente. Como norma, a extensão da doença inflamatória, o peso

corporal, e a idade do paciente serão levados em consideração, entre outros fatores, quando for feito o ajuste de uma dose apropriada.

Composições típicas de composto I são detalhadas abaixo na tabela 1-4. Cápsulas da formulação I contendo composto I aparecem detalhada na tabela 1.

5

Tabela 1

Quantidade por cápsula (mg)		
Componentes	Cápsula com 10 mg do Composto I	Cápsula com 50 mg do composto I
Composto I	10	50
Monohidrato de lactose	57,5	55,3
Celulose microcristalina	28,8	25,1
Crospovidona	28	32,5
Amido pregelatinizado	12	15
Poloxâmero 188	12	15
Água purificada USP	--- ^a	--- ^a
Total do peso em grânulo	124,3	162,9
Carga da cápsula		
Grânulos de monohidrato	124,3	162,9
Celulose microcristalina	28,8	25,1
Crospovidona	8	12,5
Amido pregelatinizado	12	15
Dióxido de silício	2	3
Estearato de magnésio	1	1,5
Peso da carga da cápsula	176	220
Invólucro da cápsula		
Cápsula de gelatin dura, N° 2 azul opaco ^b	60	---
Cápsula de gelatin dura, N° 1 Azul opaco ^c	---	75
Peso total da cápsula carregada	236	295

- a: Evapora durante processo de fabricação
 b: contém 0,8867% FD&C Blue #2, 1,4393% de dióxido de titânio, e qs 100% de gelatina.
 c: contém 0,8867% FD&C Blue #1, 1,4393% de dióxido de titânio, e qs 100% de gelatina.

Cápsulas da formulação I são preparadas via granulação úmida utilizando-se um processo de mistura de baixa taxa de cisalhamento, secagem, moagem, mistura e encapsulação em cápsulas de gelatina dura. Essas cápsulas mostraram-se estáveis por pelo menos 6 meses a 40°C/75% de umidade relativa (RH) e por pelo menos 18 meses a 25°C/60% RH quando embaladas em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE).

Porém, a formulação I não foi receptiva para processamento em larga escala devido ao processo de mistura de baixa taxa de cisalhamento que é impraticável para processamento em larga escala. Para facilitar um processo de escalonamento utilizando o método de granulação úmida, sendo o processo de mistura de baixa taxa de cisalhamento substituído por um processo de leiteo fluidificado. A alteração na fabricação, porém, também exigiu uma modificação na formulação, já que amido pregelatinizado, o ligante usado na formulação 1, é incompatível com o processo de leiteo fluidificado adotado. Portanto, foi exigido outro ligante compatível tanto com o processo de leiteo fluidificado como com o composto I. Povidona foi posteriormente identificada como um ligante adequado e empregado no lugar de amido pregelatinizado a uma concentração totalmente diferente. A formulação 2 contendo o composto I assim como a povidona são detalhadas na tabela 2.

Tabela 2

Quantidade por cápsula (mg)		
Componentes	Cápsula com 1 mg do composto I	Cápsula com 10 mg do composto I
Grânulos de monohidrato		
Composto I	1	10
Monohidrato de lactose	5,64	56,4
Celulose microcristalina	2,8	28
Crospovidona	2,8	28

Quantidade por cápsula (mg)		
Componentes	Cápsula com 1 mg do composto I	Cápsula com 10 mg do composto I
Poloxâmero 188	1,2	12
Povidona	0,66	6,6
Dióxido de silício	0,1	1
Água purificada USP	--- ^a	--- ^a
Total do peso de grânulo	14,2	142
Carga da cápsula		
Grânulos de monohidrato	14,2	142
Monohidrato de lactose	50,6	58
Celulose microcristalina	120	8
Crospovidona	12,2	10
Dióxido de silício	2	1
Estearato de magnésio	1	1
Peso da carga de cápsula	200	220
Invólucro da cápsula		
Cápsula em gelatina dura, Nº 2 azul opaco ^b	60	60
Total do peso da carga carregada	260	280
a: Evapora durante o processo de fabricação		
b: Contém 0,8867% FD&C Blue #2, 1,4393% de dióxido de titânio e qs 100% de gelatina.		

Cápsulas da formulação 2 foram fabricadas via granulação úmida utilizando um leito fluidificado, secagem, moagem, mistura e encapsulação em cápsulas de gelatina dura. Embora receptivas ao processamento em larga escala, cápsulas da formulação 2 mostraram-se descoradas durante a

5 fabricação.

Para prover formulações que são tanto receptivas ao processamento em larga escala por granulação úmida como resultam em um produto estável mais colorido, a estabilidade de cor de excipientes individuais em

- combinação com o composto I foi examinada conforme detalhado no exemplo 1 abaixo. Com base nos resultados dessas análises, foram desenvolvidas outras formulações que empregaram uma concentração diferente do agente umectante poloxâmero (isto é, 3% ou 8%) ou um agente umectante inteiramente diferente, laurílico sulfato de sódio (SLS) a uma concentração inteiramente diferente (isto é, 1,5%). Formulações a título de exemplo, usando poloxâmero ou SLS são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3

Quantidade por cápsula (mg)		
Componentes	Formulação A	Formulação B
Composto I (forma polimorfa III), micronizado	30	30
Monohidrato de lactose NF	80,9	129
Celulose microcristalina NF (Avicel PH 102)	13,4	20
Crospovidona NF	15,7	10
Povidona K29/32	7,4	8
Poloxâmero 188 NF	12,8	-----
SLS	-----	3
Total	160	200 mg

- A estabilidade de cor de formulações, utilizando poloxâmero ou SLS foi examinada conforme detalhada no exemplo 2 abaixo. Com base na estabilidade de cor aumentada da formulação B, que emprega SLS como um agente umectante a 1,5% ao invés de poloxâmero a 3% ou 8%, foi desenvolvida a formulação 3 contendo o composto I e SLS. A formulação 3 aparece detalhada na tabela 4.

Tabela 4

Quantidade por cápsula (mg)			
Componentes	Cápsula com 3 mg de composto I	Cápsula com 10 mg de composto I	Cápsula com 30 mg de composto I
Grânulos de monohidrato			
Composto I	3	10	30
Monohidrato de lactose	115,72	108,02	86,02
Celulose microcristalina	35,2	35,2	35,2
Crospovidona	16,5	16,5	16,5
Povidona	5,28	5,28	5,28
Lauril sulfato de sódio	0,3	1	3
Água purificada USP	--- ^a	--- ^a	--- ^a
Peso total de grânulo	176	176	176
Carga de cápsula			
Grânulos de monohidrato	176	176	176
Celulose microcristalina	24,2	24,2	24,2
Crospovidona	16,5	16,5	16,5
Dioxido de silício	2,2	2,2	2,2
Estearato de magnésio	1,1	1,1	1,1
Peso da carga de cápsula	220	220	220
Invólucro de cápsula			
Cápsula em gelatina dura, N° 2 azul opaco ^b	60	60	60
Peso total de cápsula carregada	280	280	280
a: Evapora durante o processo de fabricação			
b: Contém 0,8867% FD&C Blue #2, 1,4393% de dióxido de titânio e qs 100% de gelatina.			

Cápsulas de formulação 3 foram fabricadas de modo similar à formulação 2 via granulação úmida, utilizando um leito fluidificado, secagem,

moagem, mistura e encapsulação.

EXEMPLOS

Exemplo 1 – Estudo para avaliar a estabilidade de cor de excipientes individuais com composto I

- 5 A estabilidade de cor de excipientes individuais em combinação com o composto I foi examinada nos três experimentos a seguir, abaixo detalhados.

Experimento A – 60°C Incubação

- 10 Frascos sem tampas contendo composto I com um excipiente (bem misturado) ou excipiente sozinho, foram colocados em um forno a 60°C por 6 horas. O peso de cada componente nos frascos examinados aparece detalhado na tabela 5.

Tabela 5

Amostra	Composto I (mg)	SLS (mg)	Poloxâmero (mg)	Lactose (mg)	Avi-cel (mg)	PVP (mg)	Crospovidona (mg)
A1	90,3	91,3					
A2	91,2		90,3				
A3	90,7			91,3			
A4	91,4				90,4		
A5	90,2					90,8	
A6	91,1						91,0
A7	90,9						
A8		92,0					
A9			91,4				
A10				90,3			
A11					90,4		
A12						91,1	
A13							90,7

- 15 Após 6 horas a 60°C os frascos foram removidos, as tampas colocadas nos frascos, e registrada a observação visual. A observação visual de cada amostra aparece resumida abaixo na tabela 6.

Tabela 6

Amostra	Observação visual
A1	Pó branco a ligeiro esbranquiçado
A2	Líquido esbranquiçado então solidificado a temperatura ambiente (RT)
A3	Pó branco a esbranquiçado
A4	Pó branco
A5	Pó branco
A6	Branco a ligeiro esbranquiçado
A7	Branco a ligeiro esbranquiçado
A8	Pó branco
A9	Líquido límpido, solidificado a temperatura ambiente.
A10	Pó branco
A11	Pó esbranquiçado a branco
A12	Pó branco
A13	Pó branco/esbranquiçado

Experimento B – 70°C Incubação

- Frascos sem tampas contendo composto I com um excipiente (bem misturado) ou excipiente sozinho, foram colocados em um forno a 70°C por 6 horas. O peso de cada componente nos frascos examinados aparece detalhado na tabela 7.

TABELA 7

Amostra	Composto I (mg)	SLS (mg)	Poloxâm- er (mg)	Lactose (mg)	Avicel (mg)	PVP (mg)	Crospovidona (mg)
A1	90,4	91,3					
A2	91,2		91,1				
A3	90,6			91,4			
A4	90,7				92,5		
A5	91,0					91,2	
A6	90,9						90,4
A7	91,1						
A8		91,3					
A9			90,2				

Amostra	Composto I (mg)	SLS (mg)	Poloxâm- er (mg)	Lactose (mg)	Avicel (mg)	PVP (mg)	Crospovidona (mg)
A10				92,1			
A11					90,4		
A12						91,3	
A13							92,5

Após 6 horas a 70°C os frascos foram removidos, as tampas colocadas nos frascos, e registrada a observação visual. A observação visual de cada amostra aparece resumida abaixo na tabela 8.

TABELA 8

Amostra	Observação visual
B1	Pó branco a ligeiro esbranquiçado
B2	Líquido amarelo quando primeiramente tirado do forno. Solidificado a temperatura ambiente (ficando esbranquiçado a ligeiro amarelo)
B3	Pó branco
B4	Pó branco
B5	Pó branco
B6	Pó branco a ligeiro esbranquiçado
B7	Pó branco
B8	Pó branco
B9	Líquido límpido – solidificado a temperatura ambiente
B10	Pó branco
B11	Pó branco a ligeiro esbranquiçado
B12	Pó branco
B13	Pó branco a ligeiro brnaco-sujo

5 Experimento C – 70°C Incubação (com água)

Frascos com tampas contendo composto I com um excipiente (bem misturado) e água ou excipiente com água, foram colocados em um forno a 70°C por 6 horas. O peso de cada componente nos frascos examinados aparece detalhado na tabela 9.

TABELA 9

Amostra	Composto I (mg)	SLS (mg)	Poloxâmro (mg)	Água (mg)	Total (mg)
C1	95,5			117,0	212,5
C2	91,3	90,6		219,3	401,2
C3	92,1		91,6	205,3	389,0
C4		94,0		152,5	246,5
C5			91,3	107,2	198,5

Após 6 horas a 70°C os frascos foram removidos, as tampas colocadas nos frascos, e registrada a observação visual. A observação visual de cada amostra aparece resumida abaixo na tabela 10.

5 TABELA 10

Amostra	Observação visual
C1	Suspensão de pó branco
C2	Suspensão branca
C3	Suspensão branca
C4	Líquido límpido (parecido com gel)
C5	Líquido límpido (parecido com gel)

Baseado nas observações dos experimentos A, B e C, o agente umectante, poloxâmro, foi escolhido para outro exame de estabilidade de cor. Formulações contendo poloxâmro ou um agente umectante diferente, laurílico sulfato de sódio, foram examinadas conforme detalhado no exemplo 2 abaixo.

Exemplo 2 – Estudo para avaliar a estabilidade de cor de formulações contendo o composto I com poloxâmro ou laurílico sulfato de sódio.

Cápsulas de várias formulações contendo o composto I com poloxâmro ou SLS (conforme exemplificado pela formulação A e B detalhadas na tabela 3) foram fabricadas e analisadas quanto a estabilidade de cor sob temperaturas de ar de admissão de 50°C, 60°C ou 70°C. Em suma, foram tiradas amostras durante a fabricação de cápsulas, sendo utilizadas formulações contendo composto I e 3% de poloxâmro, 8% de poloxâmro ou 1,5% de SLS. As amostras foram colocadas em garrafas de vidro âmbar em vários

- momentos (2 min = amostra inicial após mistura em leito fluidificado; 20 min = amostra tirada após solução de granulação completamente adicionada; 30 min = perda por secagem (LOD)) $\leq 4\%$; 100, 150 e 220 min = amostras tiradas após obtida (LOD)) $\leq 4\%$, continuando a secar). Cada amostra foi identificada através de uma tela entrelaçada, sendo a amostra verificada colocada em prato de pesagem de plástico branco separado e visualmente analisada para descrição da cor. Os resultados desse experimento estão resumidos na tabela 11 abaixo.

Tabela 11

Formulação	Agente umectante	Temp.ar de admissão	2 min	20 min	30 min	100 min	150 min	220 min
A	8% Poloxame-ro	60°C	+	+	+	+++	++++	+++ +
A	8% Poloxame-ro	50°C	+	+	+	++	+++	+++
B	1,5% SLS	70°C	+	+	+	+	+	N/A
A	3% Poloxame-ro	70°C	N/A	+	N/A	++++	N/A	N/A
Escala 0 = branco + = ligeiro esbranquiçado ++ = esbranquiçado +++ = ligeiro amarelo ++++ = amarelo								

- 10 Cápsulas do composto I contendo SLS apresentaram estabilidade de cor maior do que aquelas contendo poloxâmero. Particularmente, a
 15 formulação SLS tornada ligeiro esbranquiçado após a mistura inicial por 2 minutos e depois recuperou a estabilidade de cor nos últimos momentos a temperatura de ar de admissão de 70°C. Em contrapartida, as formulações
 de poloxâmero tornadas ligeiro amarelo a amarelo durante os momentos de secagem mais recentes (100, 150, 220 min) sob todas as temperaturas de ar de admissão.

Exemplo 3 – Estudo para demonstrar os perfis de dissolução de formulações 1, 2 e 3.

Alíquotas de grânulos para cápsulas de 10 mg de formulações 1, 2 e 3 detalhadas na tabela 1, 2 e 4, respectivamente, foram colocadas em cápsulas (sem carga adicional de cápsula) e seus perfis de dissolução determinados de acordo com os processos abaixo detalhados.

5 Formulações 1 e 2

Os equipamentos de teste de dissolução empregados foi um equipamento agitador de palheta USP II carregado com 900mL de meio de dissolução, consistindo em 0,2% de solução de SLS tamponada com tampão de fosfato de sódio pH 7,4. Os testes de dissolução foram conduzidos a 10 37°C $\pm$ 0,5°C. Os testes foram executados estabilizando-se o meio de dissolução sob temperatura de teste com a velocidade de palheta ajustada a 75 RPM. Cápsulas foram jogadas no meio de dissolução com as palhetas acionadas. Periodicamente amostras de alíquota dos meios de dissolução eram retiradas e analisadas quanto ao teor de composto I por meio de espectroscopia UV a 293 nm para 1 cápsula tanto por espectroscopia UV a 293 nm 15 como por HPLC a 293 nm para 2 cápsulas (isto é, nos momentos "post-drop" para análise por espectroscopia UV: 15, 30, 45 e 60 min; e nos momentos "post-drop" seguintes para análise por HPPLC: 5, 15, 30, 45 e 60 min). A quantidade total de composto I presente nos meios de dissolução foi calculada com base na determinação UV e/ou por HPLC a 293 nm e relatadas 20 como uma porcentagem na quantidade total de composto I inicialmente contido na cápsula dissolvida nos meios de dissolução. Os dados de dissolução para uma amostra representativa de cápsulas preparadas de acordo com a formulação 1 ou formulação 2 aparecem indicados na tabela 12 abaixo. Especialmente, 12 cápsulas de formulação 1 e 12 cápsulas de formulação 2 25 foram analisadas por espectroscopia UV a 293 nm, enquanto 6 cápsulas de formulação 2 foram analisadas por HPLC a 293 nm. Do mesmo modo, os perfis de dissolução para cápsulas de formulação 1 e 2 aparecem ilustrados por meio de gráfico na figura 1.

30 Formulação 3

Os equipamentos de teste de dissolução empregados foi um equipamento agitador de palheta USP II carregado com 900mL de meio de

dissolução, consistindo em 0,5% de solução de SLS tamponada com tampão de fosfato de sódio pH 6,8. Os testes de dissolução foram conduzidos a 37°C $\pm$ 0,5°C. Os testes foram executados estabilizando-se o meio de dissolução sob temperatura de teste com a velocidade de palheta ajustada a 75 RPM. Cápsulas foram jogadas no meio de dissolução com as palhetas acionadas. Periodicamente amostras de alíquota dos meios de dissolução eram retiradas e analisadas quanto ao teor de composto I por HPLC A 293 NM (isto é, nos momentos seguintes "post-drop": 5, 15, 30, 45 e 60 min). A quantidade total de composto I presente nos meios de dissolução foi calculada com base na determinação por HPLC e descritas como uma porcentagem na quantidade total de composto I inicialmente contido na cápsula dissolvida nos meios de dissolução. Os dados de dissolução para uma amostra representativa de 3 cápsulas da formulação 12 estão indicadas na tabela 12 abaixo. Desse modo, o perfil de dissolução para cápsulas da formulação 3 aparece ilustrado por meio de gráfico na figura 1.

TABELA 12

Formulação 1 UV Análise Tempo Post-Drop (min)	Média% Compoto I dissol- vidode amostras	% de composto I dissolvido de amostras individuais											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
15	84	83	83	82	84	80	80	86	89	89	86	82	83
30	95	94	93	94	96	92	92	100	99	101	98	93	93
45	98	93	93	93	96	92	93	105	106	105	102	96	97
60	95	92	92	92	95	91	91	98	99	100	99	92	94

Formula- ção 2 UV Análise Tempo Post-Drop (min)	Média % Compos- to I dis- solvado de amos- tras	% Composto I dissolvido de amostras individuais											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
15	92	92	92	92	92	91	92	93	94	94	92	92	90
30	96	95	95	95	95	94	96	97	98	98	96	96	94
45	96	95	96	95	94	94	96	98	98	98	97	95	94
60	95	95	95	94	94	93	95	97	97	97	96	94	93

Formula- ção 2 HPLC Análise tempo Post-Drop (min)	Média % Compos- to I Dis- solvado de amos- tras	% Composto I dissolvido de amostras individuais					
		1	2	3	4	5	6
5	79	74	76	86	71	90	77
15	95	96	95	95	93	95	94
30	95	96	95	95	95	95	95
45	94	95	93	95	94	95	94
60	93	94	94	93	94	93	94

Formula- ção 3 HPLC Análise Tempo Post-Drop (min)	Média % Compos- to I dis- solvado de amos- tras	% Composto I dissolvido de amostras individuais											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	83	84	87	43	87	85	87	86	84	87	88	87	85
15	99	98	99	99	98	97	10 1	98	98	10 0	10 1	99	97
30	100	10 0	10 0	10 1	10 0	98	10 2	99	99	10 1	10 1	10 0	99
45	100	10 0	10 0	10 0	99	98	10 2	99	98	10 1	10 1	99	99
60	99	99	99	99	98	97	10 1	98	98	10 0	10 0	98	99

Os perfis de dissolução de formulações 1, 2 e 3 são adequados para liberação imediata. Das três formulações examinadas, a formulação 3 dissolveu mais rapidamente do que a formulação 1 e a formulação 2.

Exemplo 4 – Estudos clínicos para demonstrar a segurança, tolerabilidade e farmacocinéticos do composto I.

A segurança, tolerabilidade e farmacocinéticos do composto I usando cápsulas da formulação 1 foram examinadas em indivíduos humanos do sexo masculino adultos e saudáveis e em indivíduos humanos do sexo feminino nos estudos clínicos a seguir:

- (i) Administração oral em dose única 10, 50, 100, 150 (em combinação com ou sem 300 µg de filgrastin (G-CSF humano) ou 200 mg do composto I
- (ii) Administração oral em dose única de 30 mg do composto I em indivíduos famintos ou alimentados
- (iii) Administração oral em dose única de 10, 30 ou 50 mg do composto I.

A concentração média de plasma, seguindo uma administração oral em dose única de 10, 50, 100, 150 (com ou sem 300µg de filbrastim), ou 200 mg do composto I é apresentada na figura 2^a (gráfico log-linear) e na figura 2B (gráfico linear-linear). Notadamente, a administração de 150 mg do composto I seguida da administração de 300µg de filbrastin não alterou o perfil farmacocinético do composto I. Além disso, perfis similares farmacocinéticos foram observados no efeito-alimento e estudos de dose múltipla (dados não mostrados). Isto é, picos múltiplos nos perfis de concentração - tempo de plasma foram observados em 4 horas pós-dose em alguns indivíduos e houve um ligeiro mas consistente pico a 12 horas e 24 horas pós-dose.

Desse modo, os parâmetros médios farmacocinéticos, após administração oral em dose única de 10, 50, 100, 150 (com ou sem 300 µg de filbrastim), ou 200 mg do composto I estão resumidos na tabela 13 abaixo. Além disso, os parâmetros médios farmacocinéticos após administração oral em dose única de 30 mg do composto I em indivíduos saudáveis sob condições de jejum também estão resumidos na tabela 13 abaixo.

TABELA 13

Dose do composto I (mg)	Cmax (ng/mL)		Tmax (hr)		Tf (hr)	
	Média	CV (%)	Média	Faixa	média	CV (%)
10	73,8	35	1	0,5-3	14	35
50	153	27	0,75	0,5-4	46	35
100	261	34	0,75	0,5-4	38	13
150	364	19	0,75	0,5-2	64	39
150 (+ Filgrastim)	292	29	0,75	0,5-2	58	38
200	416	50	0,625	0,5-1	52	43
30 (faminto)	147	7	0,75	0,5-4	40	27
30 (alimentado)	122	46	2	0,5-6	32,3	29

Dose do composto I (mg)	AUC (tf) (ng.hr/mL)		AUC(I) (ng.hr/mL)		t _{1/2} (hr)	
	Média	CV (%)	Média	CV (%)	média	CV (%)
10	162	12	NA ^a	NC	NA ^a	NC
50	665	19	768 ^b	16	15,8 ^b	31
100	827	23	878	24	11,8	29
150	1534	23	1641	21	16,7	43
150 (+ Filgrastim)	1325	31	1378	29	13	37
200	1731	55	1808	53	11,3	33
30 (faminto)	484	28	563 ^c	23	20,8 ^c	40
30 (alimentado)	489	25	572 ^d	23	22,9 ^d	49

NA = indisponível; NC = não pode ser calculado (n < 3).

a: Fase de eliminação terminal não pode ser determinada em todos os indivíduos nesse grupo.

b: n = 4.

c: n = 10.

d: n = 7.

A biodisponibilidade relativa do composto I após administração oral em dose única de 30 mg do composto I em indivíduos saudáveis em condições de alimentação e condições de jejum, aparece resumida na tabela

TABELA 14

Composto I (mg)	Cmax médio (ng/ml)mé	AUC(tf) médio (ng.hr/ml)	Razão estimada (%)	90% intervalo de confiança
30 (faminto)	147	484	82,9	60-115
30 (alimentado)	122	489	102	92-113

a: razão percentual dos valores médios log-transformados de tratamento em condições de alimentação em relação ao condições de jejum.

Conforme refletido nos dados acima, não houve efeito clinicamente expressivo de alimento em valores Cmax ou AUC (tf) do composto I. O intervalo de confiança para indivíduos que receberam o composto I em condições de alimentação com relação ao condições de jejum satisfaz os 80% a 125% critérios de bioequivalência para AUC(tf), mas não para Cmax. O valor médio Cmax para indivíduos que recebem composto I com alimento foi 17% menor do que aqueles de indivíduos que recebem composto I em condições de jejum. Porém, essa diferença não foi clinicamente expressiva.

Os parâmetros médios farmacocinéticos após administração oral em dose única de 10, 30 ou 50 mg do composto I em indivíduos saudáveis aparecem resumidos na tabela 15 abaixo.

TABELA 15

Dose Composto I (mg)	Dia	Cmax (ng/mL)		Tmax (hr)		AUC (0-24 hr) (ng.hr/ml)	
		Médio	CV (%)	Médio	Faixa	médio	CV (%)
10	1	76	47	0,5	0,5-2	137	25
30		173	31	0,5	0,5-1,5	397	24
50		239	24	0,75	0,5-2	681	20
10	14	78,1	42	0,5	0,5-1	156	28
30		159	24	0,5	0,5-0,75	414	26
50		279	30	0,5	0,5-0,75	825	28

Dose Composto I (mg)	Dia	t _{1/2} (hr)	R		
			Médio	CV (%)	médio CV (%)
10	1	NC	NC	NA	NA
30		NC	NC	NA	NA
50		NC	NC	NA	NA
10	14	NC	NC	1,14	9
30		NC	NC	1,05	13
50		13,8 ^a	46	1,21	17

NA = não disponível; NC = não pode ser calculado (n < 3).

a: n = 7.

Conforme refletido nos dados desses estudos, o composto I foi rapidamente absorvido. Os valores médios Tmax variaram de 0,5 a 2 horas pós-dose. A eliminação média terminal t_{1/2} variou de 11,3 a 22,9 horas. A fase de eliminação terminal de alguns indivíduos não pode ser determinada principalmente como um resultado dos picos de absorção secundária e os limites de quantificação do ensaio bioanalítico. A meia-vida média eficaz, com base em razões de acumulação, variou de 6,94 a 11,0 horas e pode ser mais refletiva da disposição do composto I. Os valores de clearance corporal total aparente médios (CL/F) variou de 55,9 a 138 L/hr. O volume de distribuição médio aparente (Vd/F) variou de 1469 a 2205 L.

Cmax e AUC aumentaram de maneira dose-associada, mas não dose-proporcional de 10 para 200 mg. A variabilidade na exposição sistêmica foi de baixa a moderada; coeficientes de variação variaram de 19% a 50% e de 12% a 55% para Cmax e AUC, respectivamente.

Após múltiplas doses do composto I, foi atingido estado estacionário no dia 11; valores de composto I Cmin foram similares a dias 11 ao 14. Houve pouco para não acumulação de composto I observada em plasma no dia 14; valores médios de razão de acumulação variaram de 1,05 a 1,21 (vide tabela 15).

Exemplo 5 – Estudo clínico para demonstrar a biodisponibilidade relativa de

formulação 2 e formulação 3.

Esse estudo clínico foi designado para demonstrar a biodisponibilidade relativa da formulação 2 e formulação 3. Esse estudo, ilustrado esquematicamente na figura 3, é um estudo de duas partes, randomizado, aberto e cruzado em indivíduos saudáveis do sexo masculino e do sexo feminino.

A parte 1 inclui dois períodos com 16 indivíduos, todos passando para tratamentos A e B conforme detalhado abaixo.

Tratamento A: dose única da formulação 3, cápsula de 10 mg (grânulos finos)

Tratamento B: dose única da formulação 2, cápsula de 10 mg.

Cada tratamento foi administrado como uma dose única em 4 ocasiões diferentes com um período de descanso de 96 horas entre cada dose administrada. Assim, cada período de tratamento teve uma duração de 4 dias. Cada indivíduo recebeu tratamento A ou tratamento B em AM do dia 1. Isto é, uma cápsula de 10 mg da formulação 3 (tratamento A) ou formulação 2 (tratamento B), administrada como dose oral única com 240 ml de água. Amostras de sangue seriais para avaliação farmacocinética do composto I foram coletadas na pré-dose (0 hora) assim como em 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 horas da pós-dose. Notadamente, a amostra de 96 horas do período 1 da parte 1 serve como a amostra pré-dose do período 2 da parte 1.

É determinada a concentração de plasma do composto I para cada amostra sanguínea coletada. Segue um ensaio a título de exemplo, para determinar a concentração de plasma do composto I. Em suma, padrões de calibração, amostras QC (controle de qualidade), amostras de estudo e padrões zero (brancos de plasma com IS) são preparados através da pipetagem de 500µL do respectivo plasma em um tubo de diluição. Todas as amostras estavam diluídas com 200µL de um acetato de amônia 10mM com 0,1% de solução de ácido acético.

Cartuchos de extração de pré-lavagem (água Oasis, 1 m) com 1,0 mL de metanol e centrifuga por 3 min a 3000 rpm, seguida por adição de

1,0mL de acetato de amônia 10 mM com 0,1% de ácido acético. Centrifuga outra vez por 3 minutos a 3000 rpm. Lavagem com 1,0mL de acetato de amônia 10mM com 0,1% de ácido acético. Centrifuga por 5 min a 2000 rpm. Lavagem cada cartucho com 1,0 mL de água deionizada e centrifuga por 5 min a 2000 rpm. Eluir composto do cartucho com 1,0 mL de alíquotas de metanol. Evaporar eluente a seco a 40°C sob corrente suave de ar. Reconstituir o resíduo com 0,3mL de 50:50, v:v% de solução metanol:água em uma placa de ensaio de 96 cavidades. Um alíquota de 10 a 40 µL é injetada no sistema LC-MS/MS para análise. Um alíquota de 5 a 10µL é injetada no sistema LC-MS/MS para análise.

O sistema HPLC emprega uma coluna fenil-hexil Luna 4,6 x 50 mm (tamanho de partícula 5µm) com uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min de fase móvel A (0,1% de ácido fórmico em água) e fase móvel B (0,1% de ácido fórmico em acetonitrila) em um programa de nível gradiente para separar a o análogo e IS da massa dos componentes de matriz. Os tempos de retenção de SCH 527123, e o IS são aproximadamente 1,2 min. O análogo e IS são detectados usando um sistema quadripolo API 4000 triplo LC-MS/MS equipado com uma fonte de ionização TurbolonSpray.

Usando análise não-comportamental, a concentração de plasma do composto 1 é usada para derivar os seguintes parâmetros farmacocinéticos: C_{max}, T_{max}, e AUC_(0-t) para determinar a biodisponibilidade relativa da formulação 2 com a formulação 3.

A parte 2 inclui dois períodos com 16 indivíduos no total, passando por tratamentos C ou D conforme detalhado abaixo.

Tratamento C: dose única da formulação 3, cápsula de 10 mg (grânulos finos).

Tratamento D: dose única da formulação 3, cápsula de 10 mg (grânulos grosseiros).

Embora a parte 1, tratamento A e parte 2, tratamento C utilize a mesma formulação, os indivíduos que participam na parte 2 não são os mesmos que participaram na parte 1.

Cada tratamento é administrado como uma dose única em 4 o-

casiões diferentes com um período de descanso de 96 horas entre cada dose administrada. Assim, cada período de tratamento teve uma duração de 4 dias. Cada indivíduo recebe uma dose única do tratamento C ou tratamento D na AM do dia 1. Isto é, uma cápsula de 10 mg de grânulos finos da formulação 3 (tratamento C) ou grânulos grossos da formulação 3 (tratamento D), administrada como dose oral única com 240 ml de água. Amostras de sangue seriais para avaliação farmacocinética do composto I são coletadas na pre-dose (0 hora), e 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, e 96 horas pós-dose. A amostra de 96 horas da parte 2 período 1 também serve como amostra pós-dose para parte 2 período 2.

É determinada a concentração de plasma do composto I para cada amostra de sangue. Usando análise não-comportamental, a concentração de plasma do composto I é utilizada para derivar os seguintes parâmetros farmacocinéticos: C_{max}, T_{max}, e AUC(t_f) para determinar a biodisponibilidade relativa de grânulos finos da formulação 3 com grânulos grossos da formulação 3.

Acredita-se que a formulação 2 provê biodisponibilidade comparável em relação a formulação 3. Além disso, acredita-se que cápsulas contendo grânulos finos da formulação 3 provêem pelo menos biodisponibilidade comparável em relação a cápsulas contendo grânulos grossos da formulação 3.

Exemplo 6 – Estudo clínico para demonstrar o efeito do composto I em indivíduos com COPD moderado a severo.

Esse estudo clínico foi designado para demonstrar o efeito do composto I usando cápsulas da formulação 2 ou da formulação 3 em indivíduos com COPD moderado a severo. Esse estudo, ilustrado esquematicamente na figura 4, é um estudo duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, de duas partes, em indivíduos com COPD moderado a severo.

A parte 1 é um estudo duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, com escalonagem de dose consistindo em quatro grupos de tratamento registrados em três coortes (Figura 4A). O período de tratamento para cada coorte é de 12 semanas de duração. O tamanho da amostra padrão é de

30 indivíduos por coorte com uma razão de composto I em relação ao placebo de 2:1 conforme ilustrado na tabela 15 abaixo.

TABELA 15

Coorte	Placebo	Composto I		
		3 mg	10 mg	30 mg
1	10	20	-	-
2	10	-	20	-
3	10	-	-	20

A segurança e tolerabilidade de três níveis de dose (isto é 3, 10, e 30 mg) do composto I usando cápsulas da formulação 2 comparado ao placebo são baseadas em eventos adversos, alterações da linha-base para contagem de neutrófilos do escarro absoluta e percentual, e contagens de neutrófilos no sangue periférico (PBN). Após completar as análises de segurança para parte 1 de coortes 1-3, a parte 2 é conduzida conforme detalhado abaixo.

A parte 2 é um estudo duplo-cego, placebo-controlado, randomizado e de grupo paralelo consistindo em quatro grupos de tratamento registrados como um coorte (Figura 4B). O período de tratamento para coorte 4 é de 12 semanas de duração. O tamanho da amostra padrão é de 125 indivíduos por braço conforme ilustrado na tabela 16 abaixo.

TABELA 16

Coorte	Placebo	Composto I		
		3 mg	10 mg	30 mg
4	125	125	125	125

Como na parte 1, a segurança e tolerabilidade de três níveis de dose (isto é, 3, 10, e 30 mg) do composto I usando cápsulas da formulação 3 comparado ao placebo são baseadas em eventos adversos, alterações da linha-base para contagens de neutrófilos no escarro tanto absoluto como percentual, assim como contagens PBN. Além disso, a eficácia desses níveis de dosagem é baseada nos seguintes critérios:

- Alterações da linha-base no volume expiratório forçado por pré-broncodilatador no primeiro Segundo (FEV1) e alterações da li-

nha-base no AM/PM diário da soma dos sintomas individuais de produção de catarro, tosse e escore (SCDS), ambos como médias longitudinais pelo período de tratamento de 12 semanas

- Alterações da linha-base de cada visita ou intervalo em FEV1 pós-broncodilatador, fluxo expiratório forçado durante a metade do meio, da capacidade vital forçada (FEF25%-75%), FVC, capacidade residual funcional (FRC), exacerbações COPD, escores de sintoma individual, SCDS, e domínios individuais como totais de Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Dados de segurança são classificados da população de estudo agrupada, e incluem eventos adversos, resultados laboratoriais incluindo contagens PBN, e resultados de testes de função pulmonar.

As análises de eficácia são baseadas somente em dados coletados da parte 2, coorte 4 sendo que os parâmetros de eficácia primária medidos são alterações da linha-base em FEV1 e alterações da linha-base em SCDS, ambos examinados como médias longitudinais pelo período de tratamento de 12 semanas. Estimativas de efeitos de tratamento em alterações da linha-base em todos os parâmetros de eficácia contínua são derivadas da análise primária de modelo longitudinal com efeitos mistos de variação (ANOVA). Os efeitos fixados são tratamento (quatro níveis) e tempo. Efeitos aleatórios são o tempo de interseção e tempo extra de inclinação para cada indivíduo. A análise primária é baseada em duas comparações da alta dose vs. placebo (uma para cada parâmetro de eficácia). O método de Hochberg de ajuste de multiplicidade para os dois parâmetros co-primários é aplicado para assegurar que todos as taxas de erro por parâmetros não excedeu 4,9%. Para proteger todas as taxas de erro a 4,9% com relação a doses, é aplicado um procedimento redutor. Especificamente, quando uma alta dose é significativamente melhor do que placebo para somente um dos dois parâmetros primários sob o ajuste de Hochberg, a dose média é comparada com placebo quanto ao mesmo ponto final em $\alpha = 4,9\%$, e se for significativo, a dose baixa é comparada com placebo quanto ao mesmo ponto final em $\alpha = 4,9\%$. Se, por um lado, a alta dose for significativamente melhor do

que placebo quanto aos dois pontos finais primários, a dose média é comparada ao placebo quanto aos pontos finais primários sob ajuste de Hochberg. Finalmente, o procedimento redutor da dose média para dose baixa é análogo àquele descrito acima quanto ao procedimento redutor da dose alta para dose média.

Intervalos de confiança (CIs) são determinados a partir de estimativas derivadas desses modelos quanto às diferenças entre cada grupo de dose de composto I e placebo. Análises são feitas a cada visita/intervalos semanais assim como no ponto final (última observação feita adiante) do tratamento. O modelo de análise por visita/intervalo extrai fontes de variação devido ao tratamento.

Proporções de indivíduos com exacerbações são analisadas (analisadas pelo modelo de Cochran-Mantel-Haenszel), e quando é observado um número suficiente de eventos, tempo para a primeira exacerbação (analisado por teste logrank que inclui tratamento no modelo), e por indivíduo, taxas de exacerbação ao ano (analisadas pelo teste de Wilcoxon rank-sum).

Note que todas as análises são baseadas em todos os indivíduos randomizados tanto com linha-base como com pelo menos alguns dados de linha-base posterior. Como indivíduos recebem sua primeira dose no centro de pesquisa e dados diários são diariamente coletados, estima-se não terem sido incluídos nas análises muito poucos indivíduos (isso quando houve algum); indivíduos com dados omissos parciais são, especificamente, incluídos nessas análises. A escolha do modelo primário, uma análise longitudinal, assegura que tais indivíduos com dados parciais podem ser analisados. Análises de suporte são executadas quanto aos parâmetros primários para avaliar o impacto potencial de dados omissos.

Acredita-se que o composto I possibilita uma redução em neutrófilo no escarro e neutrófilos no sangue periférico, portanto, sintomas de melhora, função pulmonar, qualidade de vida, e produção de muco em indivíduos com COPD moderado a severo. Assim sendo, o composto I é útil para prevenir ou retardar a progressão de COPD, e subsequente deterioração da

função pulmonar.

Exemplo 7 – Estudo clínico para demonstrar o efeito do composto I em indivíduos com asma neutrofílica severa.

Esses estudo clínico foi designado para demonstrar o efeito do composto I usando cápsulas da formulação 3 em indivíduos com asma neutrofílica severa. Esse estudo, ilustrado esquematicamente na figura 5, é um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em indivíduos com asma neutrofílica severa.

Esse estudo segue uma configuração adaptiva para avaliar os seguintes três objetivos:

Estágio 1: prova de atividade (POA), para demonstrar que o composto I pode reduzir neutrófilos no escarro em indivíduos com asma neutrofílica severa.

Estágio 2: prova de conceito (POC), para demonstrar que o composto I é eficaz para reduzir o número de exacerbações de asma em indivíduos com asma severa.

Etapa 3: visor de faixa de dosagem (DRF), para determinar resposta de dose baseada na redução de exacerbações de asma.

Etapa 1 e etapa 2 do estudo arrolam aproximadamente 140 indivíduos tratados com 30mg do composto I ou placebo por um total de 12 semanas. Uma vez que aproximadamente 60 indivíduos completaram 2 semanas de tratamento, foi avaliada a segurança do fármaco assim como POA do composto I. Uma alteração clinicamente significativa em neutrófilos no catarro, isto é, redução de 25% da linha-base por 2 semanas de tratamento com composto I comparado com placebo, demonstra POA (estágio 1).

Assim que 140 indivíduos, aproximadamente, completaram 12 semanas de tratamento, foi avaliada segurança e POC (eficácia) do composto I. Uma tendência na redução de exacerbações de asma com composto I comparado ao placebo demonstra POC (estágio 2).

O segmento DRF do estudo (estágio 3) é iniciado, prosseguindo indivíduos nos grupos de tratamento com 30 mg do composto I e placebo, enquanto dois braços de dose adicionais são introduzidos. Duas em cada três doses a seguir uma vez ao dia (QD): 3 mg, 10 mg, ou 50 mg do com-

posto I, são selecionadas como os dois braços de dose adicionais com base na avaliação de indivíduos no grupo de tratamento com 30 mg do composto I. A segurança é avaliada após aproximadamente 30 indivíduos terem completado 2 semanas de tratamento em DRF. Variáveis incluem o efeito em neutrófilos no catarro, PBNs, eventos adversos (AEs) e outros dados de segurança. Aproximadamente 90 indivíduos são arrolados em cada um dos novos grupos de tratamento e 20 indivíduos nos grupos com 30mg do composto I e placebo.

Ponto final de eficácia primária: O ponto final de eficácia primária é o estado de exacerbação de asma ('sim' quanto à presença de exacerbação, 'não' quanto ausência) durante o período de ensaio do tratamento de 12 semanas.

Uma exacerbação de asma branda é definida como cumprimento de pelo menos um dos critérios a seguir:

- dois dias consecutivos, baseado em dados diários de 24 horas:
- qualquer noite tendo despertado devido à asma.

Fluxo expiratório de pico pela manhã (PEF) 20% ou mais abaixo da linha-base (média de AM PEF durante período de 2 semanas de ensaio de tratamento).

- Medicação de resgate conforme necessário, compreendendo o uso de duas inalações ou mais (acima da linha-base) dentro de 24 horas (valores de linha-base estabelecidos como a média de medicação de resgate conforme necessário em 24 horas usada durante o período de ensaio).

Uma exacerbação severa de asma é definida como cumprimento de pelo menos um dos critérios a seguir:

- Qualquer visita de estudo com uma queda de 20% (da linha-base) em pós-broncodilatador FEV1.
- Uma exacerbação que requer uma visita ao hospital ou à sala de atendimento de emergência.
- Uma alteração na medicação que requer o uso ou aumento de esteróides sistêmicos.

Pontos finais de eficácia secundária: pontos finais de eficácia secundária são alterações da linha-base nos sintomas de asma diários AM/PM, FEV1, PEF, toda qualidade de vida (QOL), redução em neutrófilos no catarro, e tempo para primeira exacerbação.

5 Métodos estatísticos: o modelo estatístico, quanto a alteração da linha-base em neutrófilos no catarro, é uma análise de via-única de variação (ANOVA) com tratamento como fator. Intervalos de confiança de 95% são baseados nas médias dos mínimos quadrados da ANOVA. A análise estatística usada para a variável de eficácia primária do estado de exacerbação de asma é baseada no teste qui-quadrado. Além disso, o tempo da primeira exacerbação de asma é analisado usando o teste de logrank. POA é testado a alfa =0,10, bilateral. DRF é testado a alfa=0,05, bilateral. É usada uma abordagem de redução: a comparação ao placebo é primeiramente feita quanto à dose máxima do composto I, e se significativa, quanto à dose média, e finalmente, se ambas forem significativas, quanto a dose mínima.

Acredita-se que o composto I possibilita uma redução na exacerbação de asma, melhorando os sintomas diários AM/PM de asma, FEV1, PEF, toda a qualidade de vida, e produção de muco assim como o tempo de exacerbação em indivíduos com asma neutrofílica severa. O composto I é portanto útil para o tratamento de asma neutrofílica.

Exemplo 8 – Estudo clínico para demonstrar o efeito do composto I em indivíduos com psoríase severa.

Esse estudo clínico foi designado para demonstrar o efeito do composto I usando cápsulas da formulação 2 em indivíduos com psoríase severa. Esse estudo, ilustrado esquematicamente na figura 6A, foi nomeado como estudo prospectivo, randomizado duplo-cego, placebo-controlado, de grupo paralelo em indivíduos com psoríase moderada a severa.

Na parte 1, 21 indivíduos são randomizados para uma vez ao dia com 50 mg do composto I ou placebo combinado a razão de 2:1. Cada tratamento é administrado por 28 dias. Após doze pacientes terem completado a dosagem, foi feita uma determinação na progressão do estudo como destacado na figura 6B. Na análise interina ou análise final, se $\geq 50\%$ dos paci-

entes que recebem composto I apresentam um decréscimo de 50% na PASI, e nenhum indivíduo no grupo de placebo apresentam redução de 50% no PASI, é iniciada a parte 2 do estudo.

Na parte 2, 15 indivíduos são randomizados para uma ou duas doses do composto I cada uma delas inferior a 50 mg uma vez ao dia ou placebo combinado a uma razão de 2:2:1 ou a uma razão de 1:1:1. Os níveis de dose do composto I selecionados são baseados nos resultados de segurança e de atividade da parte 1.

Avaliação clínica: em triagem, linha-base, e dias 1, 8, 15, 29, 36, e 57 é determinada a atividade de psoríase clínica (PASI e avaliação global física) para cada paciente.

Avaliação farmacodinâmica: Em linha-base e dia 29, foram feitas as seguintes avaliações para cada um dos grupos de tratamento:

- Imunohistoquímica de placa psoriática quanto à coloração de CD66b CD50, catepsina G, e CD3+, CD4+, CD8+ leucócitos.
- Determinação da expressão mRNA de Gro- α , IL-8, e CXCR2 na placa psoriática e sangue periférico
- Concentrações de quimiocina plasmática incluindo Gro- α e IL-8
- Análises sanguínea de micro-arranjo

Avaliação farmaco-cinética: amostras sanguíneas são obtidas durante cada visita de paciente ambulatorial e determinada a concentração de plasma do composto I. A concentração (C_{min}) do composto I é avaliada para verificar o grau de adesão ao tratamento de indivíduo.

Prossegue ensaio para determinar a concentração de plasma do composto I. Em suma, padrões de calibração, amostras de controle de qualidade, amostras de estudo e padrões zero (amostras investigativas (IS) de brancos de plasma) são preparadas por pipetagem de 200 μ L da respectiva amostra de plasma e 25 μ L da solução de trabalho IS (0,500 μ g/mL IS em branco de plasma) em um tubo de diluição. Brancos de plasma de controle (plasma sem IS) são preparados por pipetagem de 225 μ L do plasma de controle em um tubo de diluição. Todas as amostras foram diluídas com 200 μ L de um acetato de amônia 10 mM com solução de ácido acético a 0,1%.

Após preparação, as amostras são carregadas para uma placa de extração Varian Polaris C18 de 96 cavidades que havia sido condicionada com 450 µL de metanol e depois com 450 µL de acetato de amônia 10mM com 0,1% de ácido acético. A placa SPE é então lavada com 450 µL de acetato de amônia 10mM com 0,1% de ácido acético, e 450 µL de metanol/água (5:95, v:v%). Os analitos e IS foram eluidos da placa SPE com duas alíquotas de 100-µL metanol/água (50:50, v:v%) em uma placa de ensaio de 96 cavidades. Uma alíquota de 10 a 40-µL é injetada no sistema LC-MS/MS para análise.

O sistema empregado HPLC utilizou uma coluna 4,6 x 50 mm (tamanho de particular 5 µm) Phenomenex Fenilhexil com uma taxa de fluxo de 1,00 mL/min de fase móvel A (0,1% de ácido fórmico em água) e fase móvel B (0,1% de ácido fórmico em acetonitrila) em um programa de nível gradiente para separar o analito e IS do volume dos componentes de matriz. Os tempos de retenção do composto I, e o IS são aproximadamente 1,6 min. Os analitos e IS são detectado usando um sistema API 4000 triplo quadripolo LC-MS/MS equipado com uma fonte de ionização TurbolonSpray.

Avaliação de Segurança: amostras sanguíneas para testes laboratoriais clínicos, sinais vitais e ECGs são obtidos em períodos especificados para avaliação de segurança. São observados indivíduos e questionados em dias de visita quanto à ocorrência possível de eventos adversos (AEs). Adicionalmente, o indivíduo registra a ocorrência de AEs durante dias como paciente ambulatorial em seus cartões diários.

Análise de Eficácia: o ponto final de eficácia primária é a resposta definida como uma redução de ≥50% da linha-base no PASI ao final de 28 dias de tratamento assim como PGA. Os dados quanto aos pontos finais secundários detalhados abaixo são listados e resumidos por grupo de tratamento, através de estatísticas descritivas. Especificamente,

- Redução percentual no dia 28 relativo a linha-base de celularidade de placa psoriática, com análise de subpopulação de neutrófilos (CD50, Catepsina G) e T-lingfócitos (CD3+, CD4+, CD8+)

- Alteração da linha-base na expressão mRNA de Gro- α , IL-8, e CXCR2 na placa psoriática e sangue periférico.
- Alteração da linha-base em concentrações de quimiocina plasmática incluindo Gro- α e IL-8.

5 Análise de Segurança: laboratórios de segurança clínica, vitais, e ECGs são resumidos usando estatísticas descritivas. Eventos adversos são classificados por grupos de tratamento. ECGs são resumidos descritivamente por dia e período para cada grupo de tratamento. Todos os outros parâmetros de segurança são relacionados.

10 Acredita-se que o composto I possibilita uma redução no PASI em indivíduos com psoríase severa. Composto I é, portanto, útil para o tratamento de psoríase.

15 A presente invenção não está limitada quanto ao seu escopo através de concretizações específicas aqui descritas. Na verdade, ficará evidente ao habilitado na técnica várias modificações da invenção além daquelas aqui descritas a partir da descrição anterior. Tais modificações são concebidas para se enquadrarem dentro do escopo das reivindicações anexadas.

20 Várias publicações são aqui citadas, sendo as descrições das mesmas aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo composto I ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável que proporciona a liberação de pelo menos aproximadamente 83% do composto I em 5 minutos quando testado utilizando-se um agitador de palheta USP II preenchido com 900mL de um meio de dissolução consistindo em 0,5% de solução laurílico sulfato de sódio tamponada com tampão fosfato de sódio pH 6,8 a 37°C $\pm$ 0,5°C com velocidade de palheta ajustada a 75 RPM.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, que proporciona a liberação de pelo menos aproximadamente 99% do composto 1 em 15 minutos.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, e um ou mais desintegrantes.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição é cor-estável conforme avaliado comparando a cor de uma primeira amostra coletada após a mistura de composto I, um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, um ou mais desintegrantes, em um leito fluidificado com uma segunda amostra coletada após perda por secagem $\leq$ 4% atingida sob uma temperatura do ar de admissão de 70°C, e a segunda amostra continuou a secar sob uma temperatura de ar de admissão de 70°C por pelo menos 80 minutos.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que um ou mais agentes umectantes estão presentes em aproximadamente 0,1-8% (p/p).

7. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que um ou

mais agentes é laurílico sulfato de sódio presente em uma razão de laurílico sulfato de sódio para composto I de aproximadamente 1 para 10.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 3, em que um ou mais agentes umectantes é laurílico sulfato de sódio presente em uma faixa de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (p/p), opcionalmente, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% (p/p), opcionalmente aproximadamente 1,5% (p/p).

9. Composição, compreendendo composto I ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável que proporciona a liberação de pelo menos 92% do composto I em 15 minutos quando testado utilizando-se um agitador de palheta USP II preenchido com 900mL de um meio de dissolução consistindo em 0,2% de solução SLS tamponada com tampão fosfato de sódio pH 7,4 a 37°C $\pm$ 0,5°C com conjunto de velocidade de palheta a 75 RPM.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, que proporciona liberação de pelo menos aproximadamente 96% de composto I em 30 minutos.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 9, em que pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, ou um ou mais desintegrantes.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 9, em que pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é um ou mais agentes umectantes, um ou mais ligantes, um ou mais diluentes, e um ou mais desintegrantes.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 11, em que um ou mais agentes umectantes é poloxâmero presente em uma razão de poloxâmero para composto I entre aproximadamente 0.3:1 para aproximadamente 1.2:1, opcionalmente aproximadamente 1.2 para 1.

14. Composição, de acordo com as reivindicações de 3 a 11, em que um ou mais ligantes estão presentes em aproximadamente 0,1% para aproximadamente 20% (p/p).

15. Composição, de acordo com as reivindicações de 3 a 11, em que um ou mais ligantes é povidona presente em uma razão de povidona para composto I entre aproximadamente 0,18:1 a aproximadamente 1,8:1, opcionalmente aproximadamente 0,66 a 1.

5 16. Composição, de acordo com a reivindicação de 3 a 11, em que um ou mais ligantes é povidona presente em aproximadamente 0,3% a aproximadamente 5% (p/p), opcionalmente aproximadamente 2% a aproximadamente 3% (p/p).

10 17. Composição, de acordo com a reivindicação de 3 a 11, em que um ou mais diluentes está presente em aproximadamente 10% a aproximadamente 90% (p/p).

18. Composição, de acordo com a reivindicação 17, em que um ou mais diluentes é celulose microcristalina e lactose.

15 19. Composição, de acordo com a reivindicação 3 a 11, em que um ou mais desintegrantes está presente em aproximadamente 2% a aproximadamente 30% (p/p).

20. Composição, de acordo com a reivindicação 19, em que um ou mais desintegrantes é crospovidona.

20 21. Composição, de acordo com a reivindicação 3 ou 11, compreendendo além disso um ou mais glidantes.

22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, em que um ou mais glidantes está presente em aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% (p/p).

25 23. Composição, de acordo com a reivindicação 21, em que um ou mais glidantes é dióxido de silício.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 3 ou 11, compreendendo além disso um ou mais glidantes.

30 25. Composição, de acordo com a reivindicação 24, em que um ou mais glidantes está presente em aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% (p/p).

26. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 9, em que pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável é um agente umec-

tante, um ligante, um diluente, ou um desintegrante, ou qualquer combinação de ou mais destes.

27. Composição, compreendendo os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Composto I	10
Monohidrato de lactose	108,02
Celulose microcristalina	35,2
Crospovidona	16,5
Povidona	5,28
Lauril sulfato de sódio	1

28. Composição, de acordo com a reivindicação 27, compreendendo além disso os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Celulose microcristalina	24,2
Crospovidona	16,5

29. Composição, de acordo com a reivindicação 27, compreendendo além disso os seguintes componentes:

Componentes	mg por dose unitária de composição
Dióxido de silício	2,2
Estearato de magnésio	1,1

30. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 9, que apresenta um meio AUC de composto I entre aproximadamente 484 ng.hr/ml e aproximadamente 489 ng.hr/ml, seguindo uma administração oral em dose única de 30 mg de composto I em um ser humano.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 9, apresenta um meio C_{max} de composto I entre aproximadamente 122 ng/ml e aproximadamente 147 ng/ml, seguindo uma administração oral em dose única de 30 mg de composto I em um ser humano.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 9, que a-

apresenta um meio T_{max} de composto I entre aproximadamente 0,5 e aproximadamente 2 horas, seguindo uma administração oral em um ser humano.

33. Uso de uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios inflamatórios em um paciente que sofre deste distúrbio, sendo que a quantidade terapeuticamente eficaz de composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é de aproximadamente 200 mg por dia, opcionalmente aproximadamente 3 mg a aproximadamente 50 mg por dia.

34. Uso, de acordo com a reivindicação 33, sendo que a quantidade terapeuticamente eficaz de composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é administrada por via oral em uma forma de dosagem unitária contendo aproximadamente 3 mg, aproximadamente 10 mg, ou aproximadamente 30 mg de composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

35. Uso da composição, como definido na reivindicação 1 ou 9, para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbio inflamatório selecionado dentre dor inflamatória aguda, artrite, doença obstrutiva crônica (COPD), psoríase e asma.

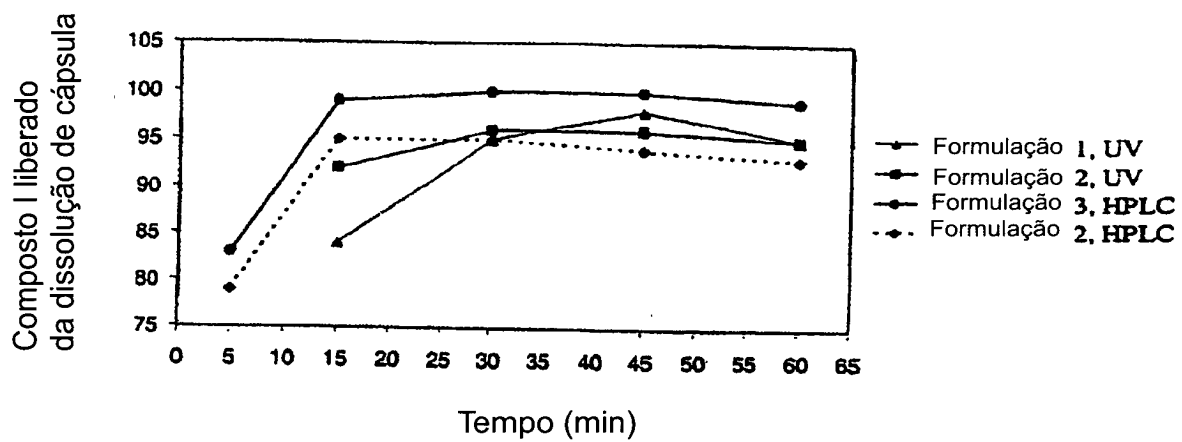


FIG. 1

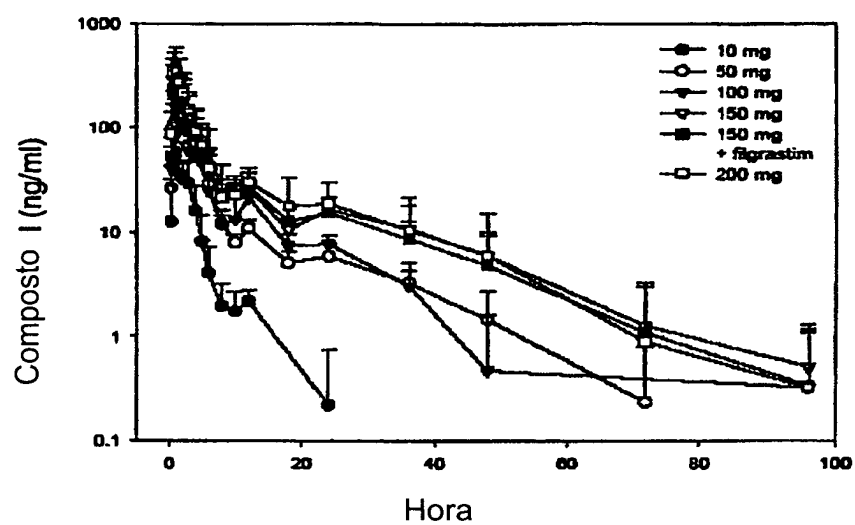


FIG. 2a

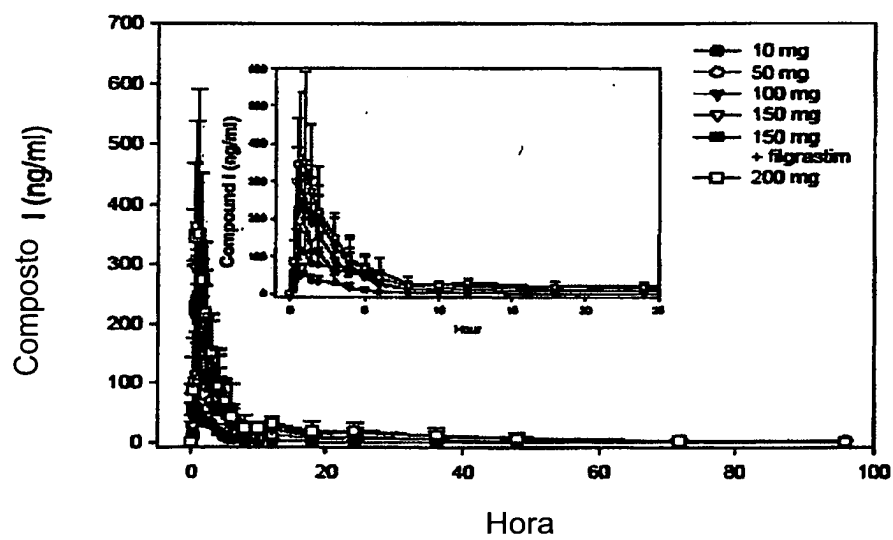


FIG. 2b

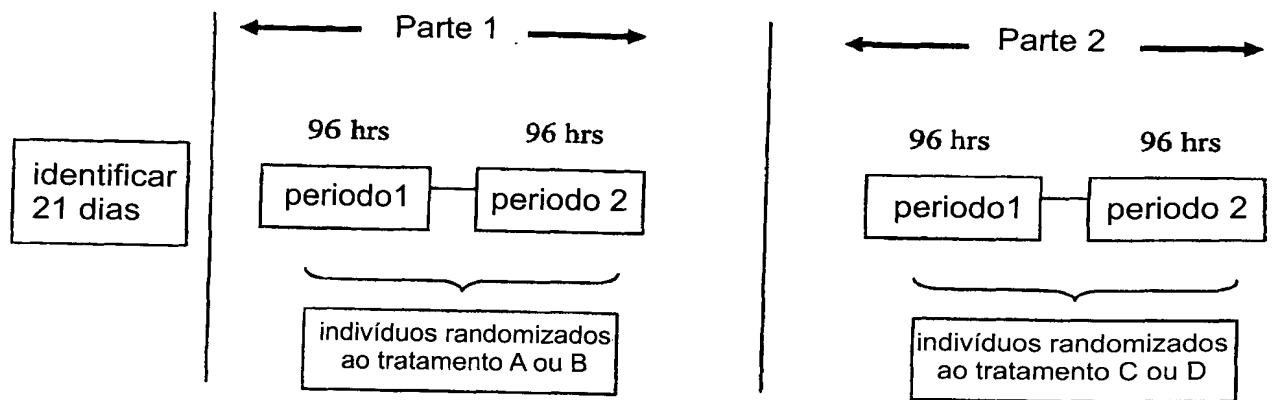


FIG. 3

Parte 1

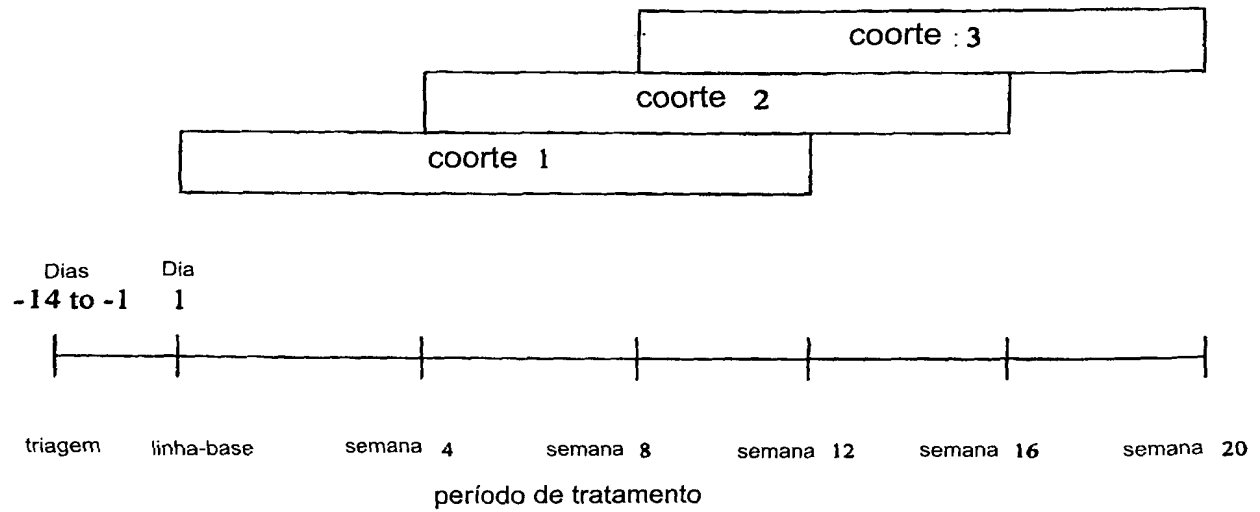


FIG. 4a

Parte 2

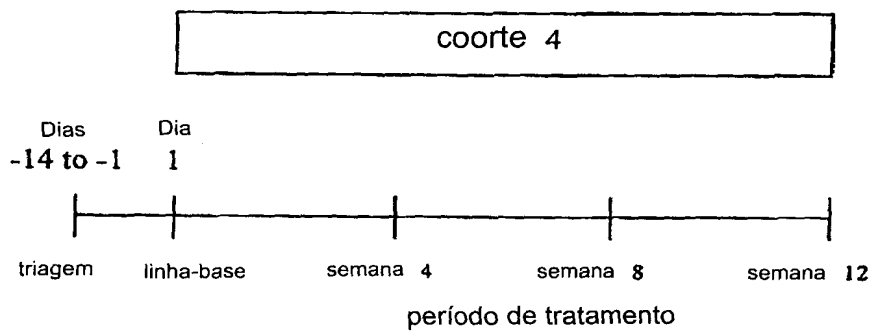


FIG. 4b

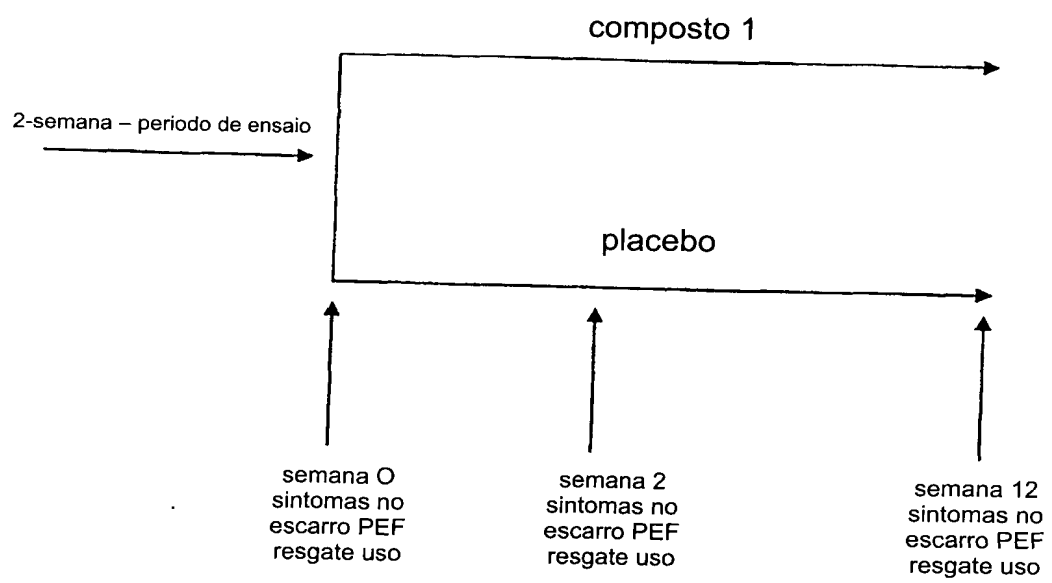


FIG. 5a

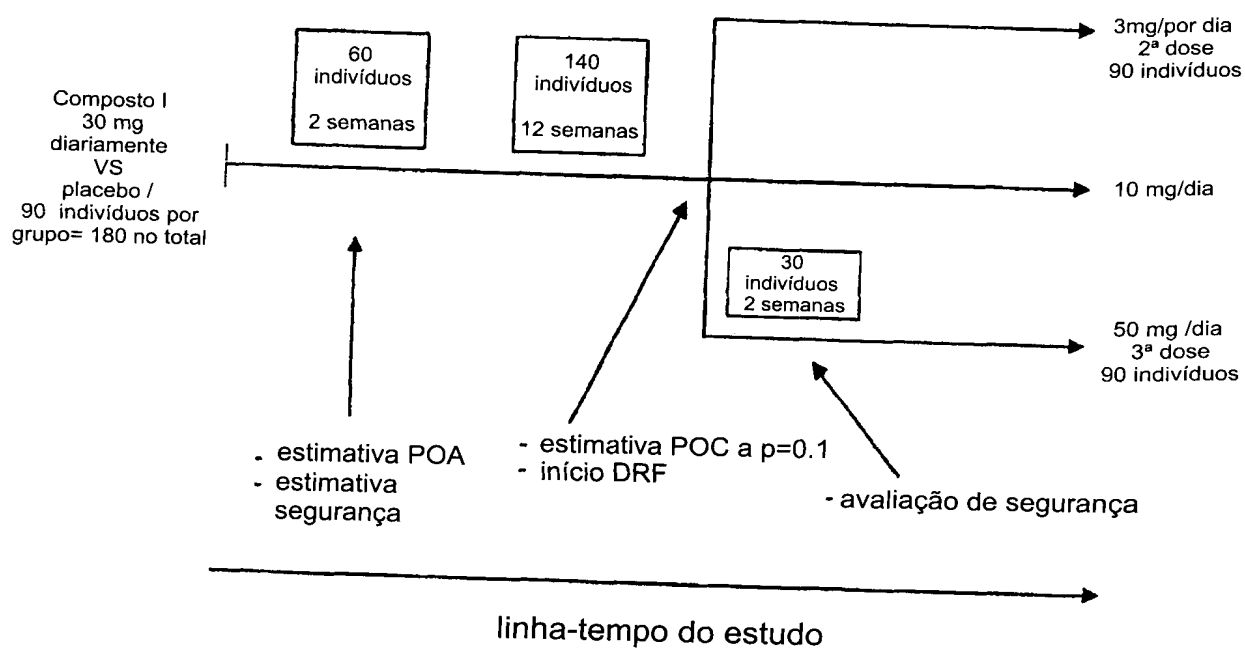


FIG. 5b

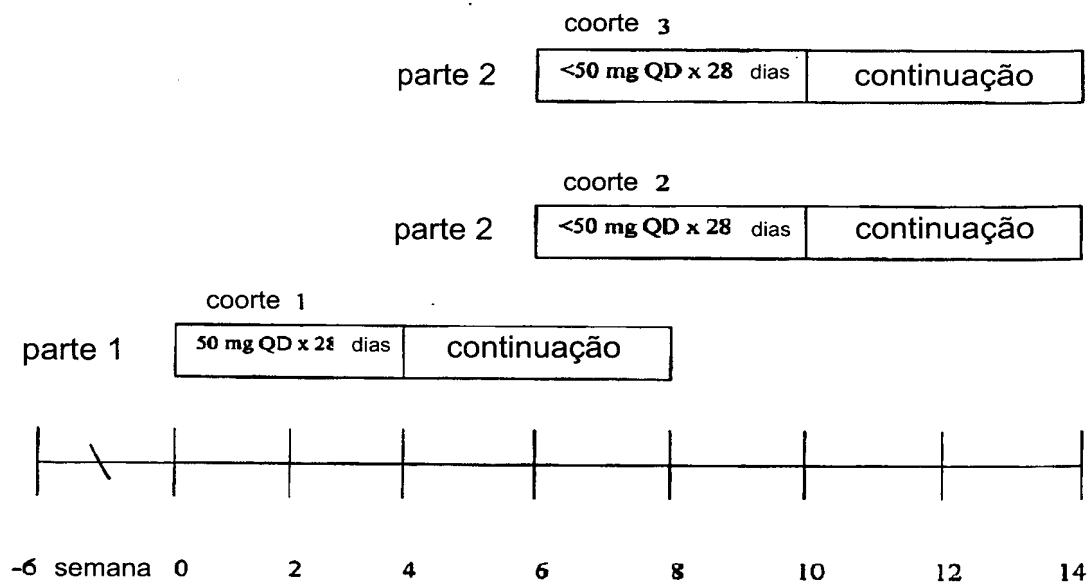
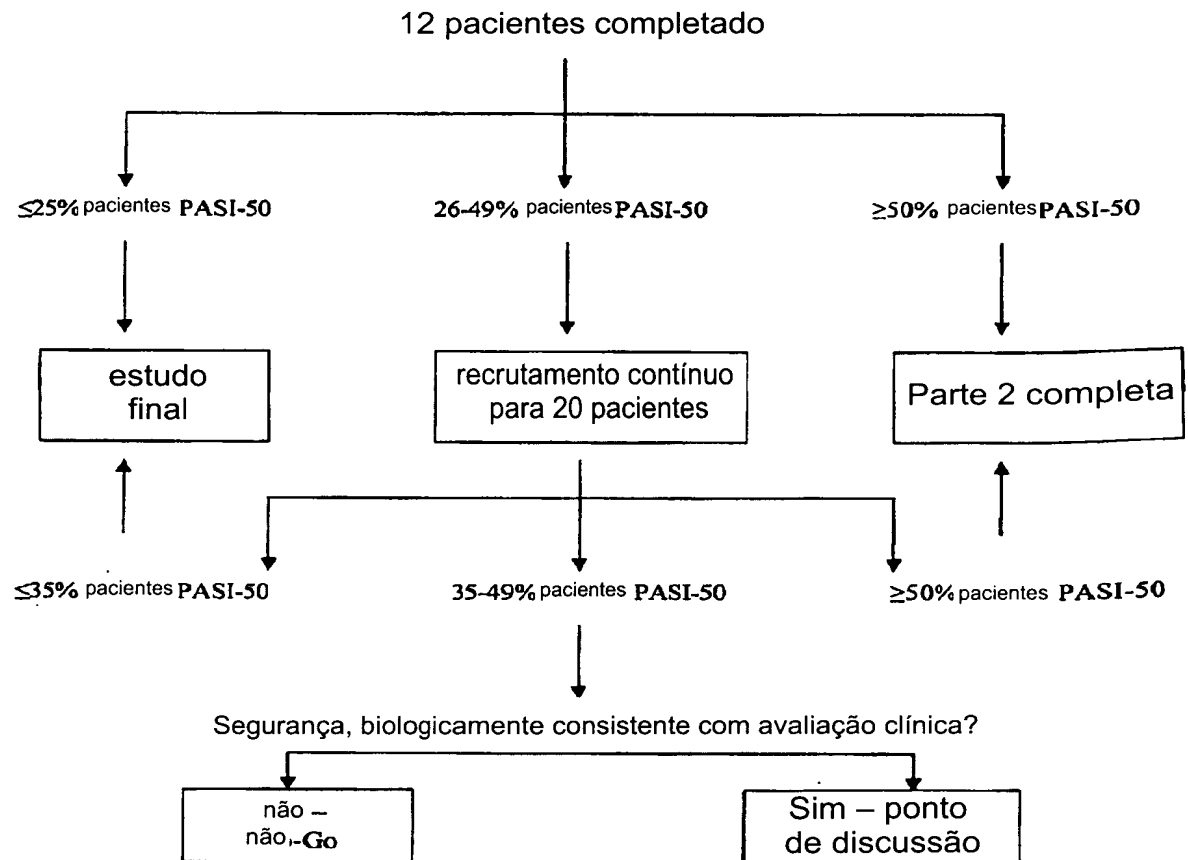


FIG. 6a



assume sem placebo indivíduos atingem PASI-50

FIG. 6b

RESUMO

Titulo da Invenção: **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS E COMPOSIÇÕES DE UM ANTAGONISTA SELETIVO DE CXCR2 OU CXCR1 E MÉTODOS PARA O USO DO MESMO VISANDO O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS".**

5

A presente invenção refere-se composições como também a kits e métodos que são baseados em um antagonista seletivo CXCR2 ou CXCR1 e CXCR2 que são úteis para o tratamento de distúrbios inflamatórios.