

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 084**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2021** **PCT/CN2021/072145**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2021** **WO21143841**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2021** **E 21741236 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024** **EP 4092025**

54 Título: **Composición farmacéutica de un compuesto tricíclico inhibidor doble de PDE3/PDE4**

30 Prioridad:

15.01.2020 CN 202010042865

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2025

73 Titular/es:

**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (100.00%)
No. 369 Yuzhou South Rd.,
Lianyungang, Jiangsu 222062, CN**

72 Inventor/es:

**YANG, MIAO;
SUN, YUANYUAN;
LI, WANJING;
XU, ZHONG;
BAO, PENGYUE;
GAO, JING;
DONG, PING;
HUI, HUI;
JI, XIONGFENG y
LUO, YUNFU**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 995 084 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de un compuesto tricíclico inhibidor doble de PDE3/PDE4

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud de patente china n.º 202010042865.X presentada en la Administración Nacional China de Propiedad Intelectual el 15 de enero de 2020, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

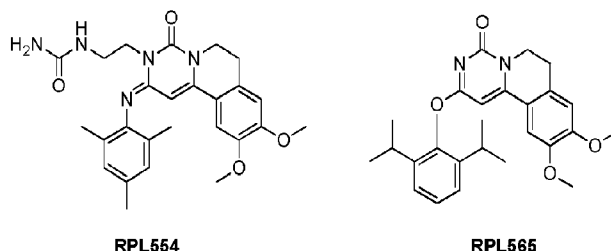
Campo técnico

La presente solicitud se refiere al campo técnico de los productos farmacéuticos, específicamente a una composición farmacéutica de un compuesto tricíclico inhibidor doble de PDE3/PDE4, a un método para prepararlo y a su uso, y más específicamente a una composición farmacéutica de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un método para prepararlo y a su uso.

Antecedentes

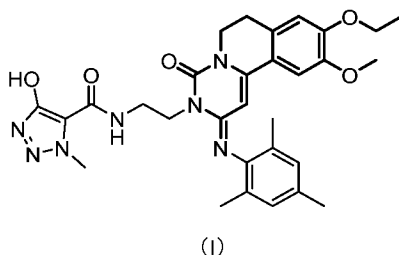
Las fosfodiesterasas (PDE) son una superfamilia de sistemas enzimáticos que incluyen 11 miembros que participan en diferentes rutas de señalización y regulan diferentes procesos fisiológicos. Entre ellas, la PDE3 es una fosfodiesterasa importante en el músculo liso de las vías respiratorias humanas (ASM), y la inhibición de la PDE3 aumenta la concentración de AMPc intracelular y, por lo tanto, relaja el músculo liso bronquial. La PDE4 desempeña un papel regulador importante en la expresión de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, y un inhibidor de la PDE4 puede inhibir la liberación de mediadores nocivos de las células inflamatorias. Por tanto, en teoría, un inhibidor que inhibiese tanto la PDE3 como la PDE4 tendría tanto la broncodilatación de un agonista de beta-adrenorreceptores como la acción antiinflamatoria de un glucocorticoide inhalado. La complementación funcional de la doble selección de objetivos es teóricamente más eficaz que la selección de un único objetivo, lo que proporciona un efecto terapéutico que en la actualidad sólo puede lograrse mediante una combinación que se logra mediante una monoterapia, y así se elimina el defecto que consiste en que las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes de los medicamentos usados en una combinación no pueden coincidir completamente. De esta manera, la administración se simplifica, y es conveniente para un régimen de dosis fijas.

Victoria Boswell et al., J. Pharmacol. Exper. Therap., 2006, 318:840-848 y el documento WO200005830 informaron que los compuestos RPL554 y RPL565 tienen un efecto broncodilatador y antiinflamatorio de acción prolongada, así como una escasa solubilidad, un alto aclaramiento plasmático y otras propiedades fisicoquímicas, y son adecuados para la administración por inhalación. Pero los datos también mostraron que la actividad inhibidora de PDE4 es insatisfactoria, y el efecto antiinflamatorio es insuficiente. Por tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar un compuesto que tenga buena actividad inhibidora de PDE3/4.



Sumario

En un aspecto, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un tensioactivo,



En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente quelante de metales (o agente complejante de metales).

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un agente tamponador.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un diluyente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un regulador de la presión osmótica.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo y el agente tamponador.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo, el agente tamponador y el regulador de la presión osmótica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo, el agente tamponador y el agente quelante de metales.

10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica y el agente quelante de metales.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo y al menos uno del agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente.

20 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en maleato, sulfato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

En algunas realizaciones, en la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), la relación molar del compuesto de fórmula (I) respecto del ion radical ácido que forma la sal farmacéuticamente aceptable puede ser de 1:1 a 1:2, por ejemplo, 1:1 o 1:2.

25 En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, "el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se puede usar de manera intercambiable con "el compuesto de fórmula (I)".

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente.

30 En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, basado en el compuesto de fórmula (I), tiene una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, preferiblemente de 0,002 mg/ml a 50 mg/ml, y más preferiblemente de 0,1 mg/ml a 20 mg/ml.

El tensioactivo de la presente solicitud es un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un agente humectante. El tensioactivo puede ser un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico o un tensioactivo zwitteriónico. Preferiblemente, uno o más de los tensioactivos son tensioactivos no iónicos.

35 En algunas realizaciones, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polipropilenglicol alquil éter, alquil poliglucósido, octilfenol polioxietilén éter, alquilfenol polioxietilén éter, éster alquílico de glicerina, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (polisorbato), éster alquílico de sorbitán, éster de ácido graso de sorbitán, cocamida MEA, cocamida DEA, óxido de dodecildimetilamina, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (poloxámero) y amina de sebo polietoxilada (POEA).

40 Preferiblemente, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (por ejemplo, un Tween) y éster de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, un Span).

45 En algunas realizaciones, el éster de ácido graso de polioxietilensorbitán es uno o más seleccionados del grupo que consiste en polisorbato 20 (laurato de polioxietilensorbitán; Tween 20), polisorbato 40 (monopalmitato de polioxietilensorbitán), polisorbato 60 (estearato de polioxietilensorbitán) y polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitán; Tween 80).

En algunas realizaciones, el éster de ácido graso de sorbitán es uno o más seleccionados del grupo que consiste en monolaurato de sorbitán (Span 20), monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán y monooleato de sorbitán.

Más preferiblemente, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en un Tween y un Span.

50 En algunas realizaciones específicas, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Tween 20,

Tween 80 y Span 20.

En algunas realizaciones, el tensioactivo tiene una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml. Más típicamente, la concentración del tensioactivo en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 mg/ml a 5 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,02 mg/ml a 3 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/ml a 2 mg/ml, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/ml a 1 mg/ml.

En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, la relación en masa del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo (basado en el compuesto de fórmula (I)) respecto del tensioactivo es de aproximadamente 1:200 a 100:1, preferiblemente de aproximadamente 1:150 a 50:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:50 a 25:1, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a 15:1, por ejemplo, aproximadamente 10:1.

En algunas realizaciones, el agente tamponador es un agente tamponador farmacéuticamente aceptable. El agente tamponador puede ser cualquier tampón adecuado para el uso en una composición farmacéutica líquida adecuada para inhalación. El agente tamponador es generalmente uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido láctico, lactato sódico, ácido acético, acetato sódico, fosfato trisódico, dihidrogenofosfato sódico, hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato potásico, ácido tartárico, tartrato sódico, glicina, ácido bórico y ácido ftálico. El número preferido del agente tamponador es 2 o más de 2, y el tipo preferido del agente tamponador es solución salina tamponada con citrato o solución salina tamponada con fosfato, más preferiblemente la sal sódica de ácido cítrico o ácido fosfórico. La solución salina tamponada con citrato incluye ácido cítrico, citrato de sodio y una mezcla de los mismos. La solución salina tamponada con fosfato incluye ácido fosfórico, fosfato monosódico (es decir, dihidrogenofosfato sódico), hidrogenofosfato disódico y una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente tamponador se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, un citrato (por ejemplo, citrato de sodio), ácido tartárico, un tartrato (por ejemplo, tartrato de sodio), ácido fosfórico y un fosfato (por ejemplo, dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico).

En algunas realizaciones, el agente tamponador se selecciona del grupo que consiste en un citrato (por ejemplo, citrato de sodio), un tartrato (por ejemplo, tartrato de sodio) y un fosfato (por ejemplo, dihidrogenofosfato de sodio e hidrogenofosfato disódico).

En algunas realizaciones, el agente tamponador tiene una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, más preferiblemente de 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, e incluso más preferiblemente de 0,5 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml.

En algunas realizaciones, el agente tamponador se usa para controlar la composición farmacéutica a un pH entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,5, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7.

En algunas realizaciones, el regulador de la presión osmótica es generalmente uno o más seleccionados del grupo que consiste en una sal atóxica simple, tal como cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares, o un sacárido, tal como uno o más de glucosa, manitol o xilitol y similares. En algunas realizaciones, el regulador de la presión osmótica es cloruro sódico.

La concentración del regulador de la presión osmótica depende de la cantidad necesaria para conseguir una isotonicidad deseada, por ejemplo, isotónica respecto del plasma o el fluido pulmonar. La concentración del regulador de la presión osmótica es típicamente de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, y más típicamente de aproximadamente 5 mg/ml a 9 mg/ml.

En algunas realizaciones, el agente quelante de metales es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido edético y un edetato tal como edetato disódico, edetato cálcico disódico y similares. Se prefieren los edetatos (por ejemplo, las sales de calcio, sales de sodio), y se prefiere particularmente edetato disódico (EDTA-2Na).

La concentración del agente quelante de metales depende de la cantidad de iones metálicos que se pueden introducir durante la preparación de la composición farmacéutica, y es generalmente de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml.

En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, el diluyente puede ser cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. El diluyente es adecuado para la administración por inhalación. Generalmente, el diluyente es uno o más seleccionados del grupo que consiste en agua, etanol y glicerol. Un diluyente preferido es agua, y un diluyente más preferido es agua estéril.

En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, la cantidad del diluyente usada puede ser una cantidad

apropiada, de manera que la concentración del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un excipiente en la composición farmacéutica esté dentro de un cierto intervalo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I) y el Tween o el Span; además, el Tween o el Span es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Tween 20, Tween 80 y Span 20.

- 5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además el fosfato; además, el fosfato puede seleccionarse del grupo que consiste en dihidrogenofosfato de sodio o un monohidrato del mismo, e hidrogenofosfato disódico; en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además citrato de sodio o tartrato de sodio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), una mezcla de Span y Tween (tal como Tween 80, Tween 20 o Span 20), y agua.

- 10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), la mezcla de Span y Tween (tal como Tween 80, Tween 20 o Span 20), citrato de sodio o tartrato de sodio, y agua.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), el Tween (tal como Tween 80 o Tween 20), dihidrogenofosfato de sodio o un monohidrato del mismo, hidrogenofosfato disódico, edetato disódico y agua.

- 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), el Tween (tal como Tween 80 o Tween 20), dihidrogenofosfato de sodio o un monohidrato del mismo, hidrogenofosfato disódico, cloruro de sodio, edetato disódico y agua.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), el Tween (tal como Tween 80 o Tween 20), citrato de sodio o tartrato de sodio, cloruro de sodio y agua.

- 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), la mezcla de Span y Tween (tal como Tween 80, Tween 20 o Span 20), citrato de sodio o tartrato de sodio, cloruro de sodio y agua.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración de 0,002 mg/ml a 50 mg/ml, el tensioactivo tiene una concentración de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml, el agente tamponador tiene una concentración de 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, el regulador de la presión osmótica tiene una concentración de 5 mg/ml a 9 mg/ml y el agente quelante de metales tiene una concentración de 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml.

- 25 En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración de 0,002 mg/ml a 50 mg/ml, el tensioactivo tiene una concentración de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml, el agente tamponador tiene una concentración de 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, el regulador de la presión osmótica tiene una concentración de 5 mg/ml a 9 mg/ml, y el agente quelante de metales tiene una concentración de 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml; el tensioactivo es uno o más de Tween 20, Tween 80 y Span 20, el agente tamponador es uno o más de dihidrogenofosfato de sodio o un monohidrato del mismo, hidrogenofosfato disódico, ácido tartárico y ácido cítrico, el regulador de la presión osmótica es cloruro de sodio, el agente quelante de metales es uno o más de edetato disódico y edetato disódico de calcio, y el diluyente es agua.

- 30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto de fórmula (I), Tween 80, dihidrogenofosfato de sodio o un monohidrato del mismo, hidrogenofosfato disódico, cloruro de sodio, edetato disódico y agua; en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración de 0,002 mg/ml a 50 mg/ml, el Tween 80 tiene una concentración de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml, el dihidrogenofosfato sódico y el hidrogenofosfato disódico tienen una concentración de 0,1 mg/ml a 25 mg/ml, el cloruro sódico tiene una concentración de 5 mg/ml a 9 mg/ml y el edetato disódico tiene una concentración de 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml.

- 45 En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de fórmula (I) está en una forma sólida; en algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es una forma cristalina del compuesto de fórmula (I).

En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto de fórmula (I) es un producto obtenido sometiendo a la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) a un control del tamaño de las partículas.

- 50 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α a los siguientes 2 θ : 5,81 $\pm$ 0,2°, 13,96 $\pm$ 0,2°, 15,01 $\pm$ 0,2°, 17,95 $\pm$ 0,2° y 24,73 $\pm$ 0,2°.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α a los siguientes 2θ : $5,81 \pm 0,2^\circ$, $8,38 \pm 0,2^\circ$, $11,16 \pm 0,2^\circ$, $13,96 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $15,01 \pm 0,2^\circ$, $17,95 \pm 0,2^\circ$, $24,73 \pm 0,2^\circ$ y $26,13 \pm 0,2^\circ$.

- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α a los siguientes 2θ : $5,81 \pm 0,2^\circ$, $8,38 \pm 0,2^\circ$, $11,16 \pm 0,2^\circ$, $13,96 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $15,01 \pm 0,2^\circ$, $16,76 \pm 0,2^\circ$, $17,95 \pm 0,2^\circ$, $20,83 \pm 0,2^\circ$, $24,73 \pm 0,2^\circ$ y $26,13 \pm 0,2^\circ$.

- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α a los siguientes 2θ : $5,81 \pm 0,2^\circ$, $8,38 \pm 0,2^\circ$, $9,13 \pm 0,2^\circ$, $11,16 \pm 0,2^\circ$, $11,60 \pm 0,2^\circ$, $12,82 \pm 0,2^\circ$, $13,96 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $15,01 \pm 0,2^\circ$, $16,76 \pm 0,2^\circ$, $17,95 \pm 0,2^\circ$, $18,91 \pm 0,2^\circ$, $20,83 \pm 0,2^\circ$, $24,36 \pm 0,2^\circ$, $24,73 \pm 0,2^\circ$, $25,78 \pm 0,2^\circ$ y $26,13 \pm 0,2^\circ$.

- 15 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) comprende 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α seleccionados de los siguientes ángulos 2θ : $5,81 \pm 0,2^\circ$, $8,38 \pm 0,2^\circ$, $9,13 \pm 0,2^\circ$, $11,16 \pm 0,2^\circ$, $11,60 \pm 0,2^\circ$, $12,82 \pm 0,2^\circ$, $13,96 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $15,01 \pm 0,2^\circ$, $16,76 \pm 0,2^\circ$, $17,95 \pm 0,2^\circ$, $18,91 \pm 0,2^\circ$, $20,83 \pm 0,2^\circ$, $24,36 \pm 0,2^\circ$, $24,73 \pm 0,2^\circ$, $25,78 \pm 0,2^\circ$ y $26,13 \pm 0,2^\circ$.

- 20 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) comprende 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α seleccionados de los siguientes ángulos 2θ : $5,81 \pm 0,2^\circ$, $8,38 \pm 0,2^\circ$, $11,16 \pm 0,2^\circ$, $13,96 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $15,01 \pm 0,2^\circ$, $16,76 \pm 0,2^\circ$, $17,95 \pm 0,2^\circ$, $20,83 \pm 0,2^\circ$, $24,73 \pm 0,2^\circ$ y $26,13 \pm 0,2^\circ$.

- 25 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) comprende 5, 6, 7, 8 o 9 picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α seleccionados de los siguientes ángulos 2θ : $5,81 \pm 0,2^\circ$, $8,38 \pm 0,2^\circ$, $11,16 \pm 0,2^\circ$, $13,96 \pm 0,2^\circ$, $14,47 \pm 0,2^\circ$, $15,01 \pm 0,2^\circ$, $17,95 \pm 0,2^\circ$, $24,73 \pm 0,2^\circ$ y $26,13 \pm 0,2^\circ$.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene picos de difracción en un patrón de XRPD mediante el uso de radiación Cu K α con posiciones de los picos e intensidades relativas como se muestra en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

N.º	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Intensidad relativa (%)	N.º	$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	Intensidad relativa (%)
1	5,81	47,9	17	17,69	20,9
2	8,38	23,7	18	17,95	69,7
3	9,13	15,4	19	18,91	15,0
4	10,57	8,2	20	20,21	8,0
5	11,16	46,9	21	20,83	24,3
6	11,60	17,6	22	21,25	5,3
7	11,77	6,2	23	22,96	9,9
8	12,82	16,5	24	24,14	5,1
9	13,96	99,5	25	24,36	19,5
10	14,47	38,4	26	24,73	100,0
11	15,01	80,7	27	25,48	11,1
12	15,71	8,0	28	25,78	19,9
13	16,03	9,1	29	26,13	61,8
14	16,54	9,2	30	29,05	12,5
15	16,76	24,4	31	29,37	6,3
16	17,47	8,3			

En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene picos de difracción en un patrón de XRPD mediante el uso de radiación Cu K α como se muestra en la Figura 1.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene un pico exotérmico en una curva de calorimetría diferencial de barrido a 247,70 °C $\pm$ 2 °C.

- 5 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene un patrón de calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Figura 2.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene una pérdida de peso del 0,4870% a 155,75 $\pm$ 2 °C y una pérdida de peso del 7,287% de 155,75 $\pm$ 2 °C a 262,18 $\pm$ 2 °C en una curva de análisis termogravimétrico.

- 10 En algunas realizaciones, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene un patrón de análisis termogravimétrico como se muestra en la Figura 3.

En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un tamaño de partícula de $X_{50} \leq 10 \mu\text{m}$, preferentemente entre 0,1 μm y 8 μm .

- 15 En algunas realizaciones, en la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un tamaño de partícula de $X_{50} \leq 5 \mu\text{m}$ y $X_{90} \leq 10 \mu\text{m}$.

El compuesto farmacéutico descrito en la presente memoria puede estar en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral o por inhalación a seres humanos, por ejemplo, una solución.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria se administra por inhalación.

- 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria se administra por inhalación oral o nasal.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria es una solución para inhalación.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria está en forma de una suspensión.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria está en forma de una suspensión para inhalación.

- 25 En otro aspecto, la presente solicitud proporciona un método para preparar la composición farmacéutica que comprende: mezclar el tensioactivo y el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el método comprende mezclar el tensioactivo, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: el agente quelante de metales, el agente tamponador, el diluyente y el regulador de la presión osmótica. Más preferiblemente, la presente solicitud proporciona un método para preparar la composición farmacéutica que comprende: mezclar el agente humectante, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el diluyente.
- 30

En algunas realizaciones, el método para preparar la composición farmacéutica comprende:

- 35 1) mezclar el agente humectante, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente para proporcionar una disolución,
- 2) y mezclar el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la disolución de la etapa 1).

En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa 3): homogeneizar el producto obtenido en la etapa 2).

- 40 En algunas realizaciones, después del procedimiento de homogeneización, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un tamaño de partícula de $X_{50} \leq 5 \mu\text{m}$ y $X_{90} \leq 10 \mu\text{m}$.

En algunas realizaciones, el método comprende además una etapa de llenado.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona además un método para prevenir o tratar una afección asociada con PDE3 y/o PDE4 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica.

- 45 En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona además el uso de la composición farmacéutica en la preparación de un medicamento para prevenir o tratar una afección asociada con PDE3 y/o PDE4.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona además el uso de la composición farmacéutica para prevenir o tratar una afección asociada con PDE3 y/o PDE4.

En otro aspecto más, la presente solicitud proporciona además la composición farmacéutica para el uso en la prevención o el tratamiento de una afección asociada con PDE3 y/o PDE4.

En algunas realizaciones de la presente solicitud, la afección asociada con PDE3 y/o PDE4 se selecciona del grupo que consiste en asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

5 Efectos técnicos

- El compuesto de fórmula (I) y la composición farmacéutica del mismo descritos en la presente memoria tienen un notable efecto inhibitorio doble sobre PDE3 y PDE4, tienen un efecto inhibitorio significativo sobre TNF- α en las células mononucleares de sangre periférica humana (hPBMC), y también muestran un excelente efecto antiinflamatorio en el modelo de lesión pulmonar aguda en rata inducida por lipopolisacárido (LPS). El compuesto tiene un alto aclaramiento plasmático *in vivo*, una baja exposición sistémica en plasma mediante administración oral y una baja biodisponibilidad oral, y una buena seguridad en la administración por vía local. Su efecto inhibitorio es bajo en 5 isozimas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) del citocromo P450 microsomal hepático humano, y se evita el riesgo de interacción fármaco-fármaco. Además, el compuesto reduce los glóbulos blancos totales en BALF, tiene un efecto antiinflamatorio notable, tiene efecto a una dosis baja y reduce el índice de resistencia de las vías respiratorias Penh.
- La forma cristalina del compuesto de fórmula (I) y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente solicitud tienen ventajas en cuanto a actividad farmacéutica, farmacocinética, biodisponibilidad, higroscopicidad, punto de fusión, estabilidad, solubilidad, pureza, facilidad de preparación, etc., para cumplir los requisitos de los productos farmacéuticos en cuanto a producción, almacenamiento, transporte, formulación, etc. La forma cristalina del compuesto de fórmula (I) tiene una baja higroscopicidad, y es favorable para la absorción del compuesto inhalado.
- La composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) tiene una buena estabilidad sin aumento de las impurezas, y muestra un nivel farmacéuticamente aceptable de impurezas. La composición farmacéutica tiene una buena dispersabilidad y una dinámica estable, no demostró precipitaciones de partículas significativas ni aumento del tamaño de las partículas, y está dentro del intervalo requerido para la administración eficaz de productos para inhalación aprobados. Además, la composición tiene un tamaño de partícula uniforme y moderado y una alta tasa de absorción.
- La composición tiene una buena velocidad de administración, una dosificación precisa, una alta proporción de partículas de aerosol inhalables y una alta cantidad de partículas finas inhalables.

Definiciones

- A menos que se requiera lo contrario en la presente solicitud, a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, la palabra "comprender", y las variantes de la misma tales como "comprende" y "que comprende", o los equivalentes se interpretarán en un sentido amplio, inclusivo, es decir, "incluye pero no se limita a", lo que indica que además de los elementos, componentes y procedimientos enumerados, también pueden incluirse otros elementos, componentes y procedimientos no especificados.

- Las expresiones "una realización", "en otra realización" o "en algunas realizaciones" usadas en la memoria descriptiva significa que un elemento, estructura o característica de referencia específico descrito en relación con la realización está incluido en al menos una realización. Por lo tanto, las frases "en una realización", "en otra realización" y "en algunas realizaciones" en varios lugares a lo largo de la memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma realización. Además, los elementos, estructuras o características específicos pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

- Debe entenderse que, a menos que se especifique claramente lo contrario, las formas singulares "un", "una" y "el/la" usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas de la presente solicitud incluyen las referencias plurales; en otras palabras, los términos singulares abarcan los términos plurales en la presente memoria, y viceversa. Por tanto, por ejemplo, la reacción mencionada que incluye "un catalizador" incluye un catalizador, o dos o más catalizadores. Debe entenderse que, a menos que se especifique claramente lo contrario, el término "o" se emplea generalmente en su sentido que incluye "y/o".

- El término "tratar" o "tratamiento" significa administrar el compuesto o formulación descrito en la presente solicitud para mejorar o eliminar una enfermedad o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, e incluye:

- (i) inhibir una enfermedad o estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y
- (ii) aliviar una enfermedad o estado de enfermedad, es decir, provocar su regresión.

- El término "prevenir" o "prevención" significa administrar el compuesto o la formulación de la presente solicitud para prevenir una enfermedad o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, e incluye: prevenir la aparición de la enfermedad o el estado de enfermedad en un mamífero, particularmente cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero aún no se ha diagnosticado.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto de la presente solicitud para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno específico; (ii) aliviar, mejorar o eliminar uno o más síntomas

de una enfermedad, afección o trastorno específico, o (iii) prevenir o retrasar la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno específico descrito en la presente memoria. La cantidad del compuesto de la presente solicitud que comprende la "cantidad terapéuticamente eficaz" varía dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad y su gravedad, el modo de administración y la edad del mamífero que se va a tratar, pero los expertos en la técnica la pueden determinar de forma rutinaria según sus conocimientos y la presente descripción.

Típicamente, el tamaño de partícula se cuantifica midiendo el diámetro esférico equivalente característico (denominado diámetro volumétrico) mediante difracción láser, por ejemplo, mediante un analizador láser del tamaño de partículas.

En la presente solicitud, la distribución del tamaño de las partículas se expresa en términos de diámetro volumétrico (VD).

El término " X_{10} " se refiere al tamaño de partícula correspondiente a un porcentaje de distribución de volumen acumulativo del 10%, lo que significa físicamente que las partículas con tamaños de partícula menores que ese tamaño constituyen el 10% del volumen total.

El término " X_{50} " se refiere al tamaño de partícula correspondiente a un porcentaje de distribución de volumen acumulativo de 50%, que se denomina diámetro volumétrico mediano y significa físicamente que las partículas con tamaños de partícula menores que ese tamaño constituyen el 50% del volumen total.

El término " X_{90} " se refiere al tamaño de partícula correspondiente a un porcentaje de distribución de volumen acumulativo del 90%, que significa físicamente que las partículas con tamaños de partícula menores que ese tamaño constituyen el 90% del volumen total.

A menos que se indique lo contrario en la presente memoria, los valores de los parámetros (que incluyen los valores de 2θ , las condiciones de reacción) deben considerarse modificados por el término "aproximadamente" para reflejar el error de medición y similares existentes en los valores, por ejemplo, hay un error del $\pm 5\%$ con respecto al valor proporcionado.

Todas las patentes, solicitudes de patente y otras publicaciones identificadas se incorporan expresamente en la presente memoria como referencia para la descripción. Estas publicaciones se proporcionan únicamente porque se describieron antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Todas las declaraciones en cuanto a las fechas de estos documentos o la descripción en cuanto al contenido de estos documentos se basan en la información disponible para el solicitante y no constituyen ninguna admisión con respecto a la exactitud de las fechas o el contenido de estos documentos. Además, en cualquier país o región, cualquier referencia a estas publicaciones en la presente memoria no debe considerarse una admisión de que las publicaciones formen parte del conocimiento comúnmente reconocido en la técnica.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un patrón de XRPD de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I);

La Fig. 2 es un patrón de DSC de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I);

La Fig. 3 es un patrón de TGA de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I);

La Fig. 4 es un patrón de DVS de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I);

La Fig. 5 muestra el número total de glóbulos blancos en BALF;

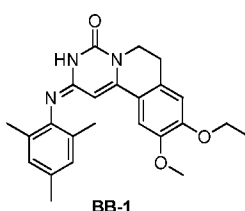
La Fig. 6 muestra la prueba de la función pulmonar en la exposición a metacolina (Mch) (índice de resistencia de las vías respiratorias $Penh$).

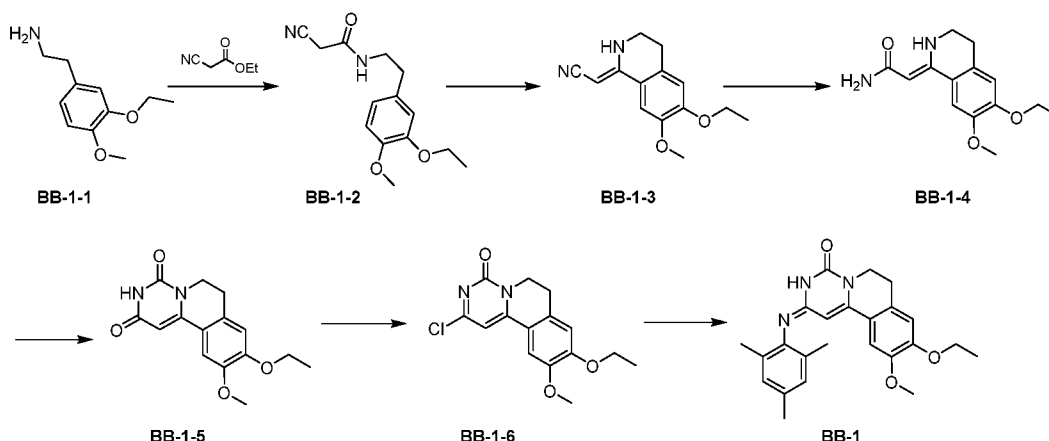
Descripción detallada

Los siguientes ejemplos específicos pretenden permitir a los expertos en la técnica comprender e implementar claramente la presente solicitud. Estos ejemplos específicos no deben considerarse limitantes del alcance de la presente solicitud, sino simplemente una descripción ejemplar y representativa de la presente solicitud.

Ejemplos

Síntesis del intermedio BB-1





Etapas 1: síntesis del compuesto BB-1-2

Se agitó una mezcla de compuesto BB-1-1 (21,10 g) y cianoacetato de etilo (11,00 g, 10,38 ml) a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 70 °C, se añadió etanol (30 ml) lentamente y gota a gota y precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla resultante se filtró, y la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el producto BB-1-2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,26 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,71 (d, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS-ESI *m/z*: 263,1 [M+H]⁺.

Etapas 2: síntesis del compuesto BB-1-3

Se calentó oxiclورو de fósforo (379,50 g, 230,00 ml) a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno y el compuesto BB-1-2 (26,00 g) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mayor parte del oxiclورو de fósforo se eliminó mediante destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió diclorometano (200 ml) y la mezcla se lavó con agua (100 ml × 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró para eliminar el desecante y después se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante suspensión con acetato de etilo (20 ml) para proporcionar el compuesto BB-1-3.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,16 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS-ESI *m/z*: 245,1 [M+H]⁺.

Etapas 3: síntesis del compuesto BB-1-4

Se añadió el compuesto BB-1-3 (1,00 g) a ácido sulfúrico concentrado del 98% (12,88 g, 128,69 mmol, 7,00 ml) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 27 °C durante 3 h. Después de que la reacción se completara, la mezcla se añadió a agua fría (15 ml) y después se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido sódico (4 mol/l, 32 ml) para ajustarla a un pH neutro, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml × 3). Después, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron para eliminar el desecante y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto BB-1-4.

MS-ESI *m/z*: 263,1 [M+H]⁺.

Etapas 4: síntesis del compuesto BB-1-5

Se añadió sodio (2,42 g) en porciones a etanol (80 ml) a 0 °C. Después de agitar la mezcla a 28 °C durante 0,5 h, el compuesto BB-1-4 (6,90 g) se añadió a la disolución en porciones, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 0,5 h. Después, se añadió carbonato de dietilo (9,32 g, 9,51 ml) en una porción, y la mezcla se agitó durante 5 h a 80 °C. Después de que la reacción se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente agua helada (30 ml), y después se añadió ácido clorhídrico diluido (2 mol/l, 53 ml) para ajustar la mezcla a un pH neutro. Se precipitó una gran cantidad de sólido. La mezcla se filtró, y la torta de filtración resultante se purificó mediante suspensión con etanol (10 ml) para proporcionar el compuesto BB-1-5.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,22 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 1,35 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS-ESI *m/z*: 289,1 [M+H]⁺.

Etapas 5: síntesis del compuesto BB-1-6

El compuesto BB-1-5 (5,00 g) se disolvió en oxiclورو de fósforo (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de

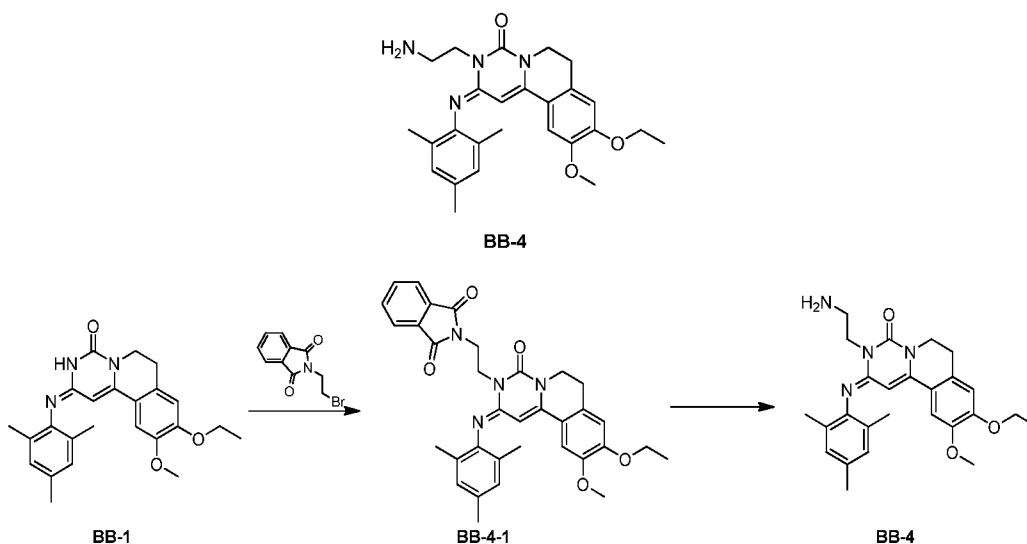
reacción se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completara, la mayor parte del disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (150 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron para eliminar el desecante y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto BB-1-6. MS-ESI m/z : 306,9 $[M+H]^+$.

Etapa 6: síntesis del compuesto BB-1

El compuesto BB-1-6 (925,67 mg) se disolvió en isopropanol (8 ml) a temperatura ambiente, y después se añadió 2,4,6-trimetilanilina (2,10 g). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completara, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante suspensión con etanol (6 ml) para proporcionar el compuesto BB-1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,85 (s a, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,10 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS-ESI m/z : 406,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto BB-4



Etapa 1: síntesis del compuesto BB-4-1

El compuesto BB-1 (1,00 g) se disolvió en 2-butanona (35 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron sucesivamente 2-(2-bromoetil)isoindolin-1,3-diona (3,76 g), carbonato potásico (3,07 g) y yoduro sódico (2,22 g). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 72 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completara, la mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico antes de que se añadieran agua (30 ml) y acetato de etilo (25 ml × 3) para la extracción. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron para eliminar el desecante y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 15/1-3/1) para proporcionar el compuesto BB-4-1.

MS-ESI m/z : 579,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: síntesis del compuesto BB-4

El compuesto BB-4-1 (500,00 mg) se disolvió en triclorometano (3 ml) y etanol (3 ml) a temperatura ambiente, y se añadió hidrato de hidrazina (152,67 mg, 85% de pureza). La mezcla se agitó a 28 °C durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completara, la mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico antes de añadir agua (15 ml) y diclorometano (15 ml × 3) para la extracción. Después, las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron para eliminar el desecante y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto BB-4.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 6,95 (s, 1H), 6,85 (s a, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,14 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,05 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,90 - 2,86 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,95 (s a, 6H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS-ESI m/z : 449,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto de fórmula (I)

Se disolvió ácido 5-hidroxi-3-metil-1,2,3-triazol-4-carboxílico (18,50 mg) en DCM (1 ml) a 20 °C. Se añadieron HATU (8,80 mg) y trietilamina (57,40 µl) y la mezcla se agitó durante 2 h, seguido de la adición del compuesto BB-4 (50 mg) y agitación a esa temperatura durante 16 h. La mezcla se diluyó a 10 ml con DCM, se lavó con agua (30 ml × 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró para eliminar el desecante, y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se separó y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto de interés de fórmula (I) en forma de un sólido amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,48 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12-4,08 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z [M+H]⁺ 574,1.

Ejemplo 2: Preparación de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I)

Se añadieron 50 mg del compuesto de fórmula (I) a una botella de vidrio de 4 ml, se añadieron 1 ml de etanol anhidro y 0,2 ml de agua, y la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 48 h. La mezcla se enfrió de manera natural a temperatura ambiente, se centrifugó para separar el sólido, y se secó al vacío para proporcionar 46 mg de forma cristalina sólida. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1, el patrón de DSC se muestra en la Figura 2, y el patrón de TGA se muestra en la Figura 3.

Ejemplos 3-36

Procedimientos:

1) Se añadieron diversos excipientes a un tanque de preparación, y la mezcla se agitó para disolverla y proporcionar una disolución de excipientes;

2) el compuesto de fórmula (I) se añadió a la disolución de excipientes preparada, y la mezcla se agitó para formar una suspensión uniforme;

3) la suspensión se sometió adicionalmente a un homogeneizador de alta presión, un microchorro o un molino de arena, y similares, y el tamaño de partícula del compuesto de fórmula (I) en la preparación se controló a X₅₀ ≤ 5 µm y X₉₀ < 10 µm; y

4) Se obtuvo un producto.

Las cantidades de los excipientes específicos y los productos se muestran en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo n.º	Composición de la disolución excipiente											Conc. del compuesto de fórmula (I) en el producto (mg/ml)
	Tween 20 (g)	Tween 80 (g)	Span 20 (g)	Hidrogeno-fosfato disódico (g)	Dihidrogeno-fosfato sódico (g)	Ácido tartárico (g)	Ácido cítrico (g)	Cloruro sódico (g)	Edetato disódico (g)	Edetato disódico cálcico (g)	Agua (ml)	
3	0,5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1000	1
4	/	0,5	/	/	/	/	/	/	/	/	1000	1
5	/	/	0,5	/	/	/	/	/	/	/	1000	1
6	0,5	/	0,05	/	/	/	/	/	/	/	1000	1
7	/	0,5	0,05	/	/	/	/	/	/	/	1000	1
8	0,5	/	0,05	2	4	/	/	/	/	/	1000	1
9	/	0,5	/	2	4	/	/	/	/	/	1000	1
10	/	0,5	/	2	4	/	/	/	2	/	1000	1
11	0,5	/	/	2	4	/	/	/	2	/	1000	1
12	0,5	/	0,05	2	4	/	/	/	2	/	1000	1
13	/	0,5	0,05	2	4	/	/	/	2	/	1000	1
14	0,5	0,5	0,05	2	4	/	/	/	2	/	1000	1
15	0,5	0,5	0,05	2	4	/	/	6,5	2	/	1000	1
16	/	0,5	/	2	4	/	/	6,5	2	/	1000	1
17	0,05	/	0,01	2	4	/	/	6,5	/	/	1000	0,02

18	0,5	/	0,05	2	4	/	/	6,5	/	/	1000	6
19	2	/	1	12,8	/	/	/	/	/	/	1000	50
20	2	/	1	2	4	/	/	/	/	/	1000	50
21	/	0,05	0,01	2	4	/	/	6,5	/	/	1000	0,02
22	/	0,5	0,05	2	4	/	/	6,5	/	/	1000	6
23	/	2	1	12,8	/	/	/	/	/	/	1000	50
24	/	2	1	1,4	3,6	/	/	8,5	/	/	1000	50
25	/	0,1	/	2	4	/	/	6,5	0,01	/	1000	0,002
26	/	0,3	/	2	4	/	/	6,5	0,5	/	1000	0,002
27	/	1	/	1,4	3,6	/	/	8,5	1,5	/	1000	1
28	/	0,1	/	2	4	/	/	8,5	0,1	/	1000	1
29	/	2	/	0,7	1,7	/	/	9	2	/	1000	50
30	/	0,02	/	2	4	/	/	6,5	0,01	/	1000	1
31	/	0,02	/	2	4	/	/	6,5	0,03	/	1000	1
32	0,2	0,2	/	2	4	/	/	6,5	0,02	/	1000	1
33	/	2	/	0,7	1,7	/	/	9	/	2	1000	50
34	/	2	/	0,7	1,7	/	/	/	1	1	1000	50
35*	/	2	/	/	/	3		8	1	/	1000	50
36*	/	2	/	/	/	/	3	8	1	/	1000	50

* En el Ejemplo 35 y el Ejemplo 36, después de mezclar y disolver los diversos excipientes en la etapa 1), se añadió una cantidad apropiada de hidróxido sódico para ajustar a un pH de 5,0 a 7,0.

Ejemplo experimental 1: Estudio de estabilidad de la forma cristalina sólida del compuesto de fórmula (I)

Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

5 Las condiciones cromatográficas del método de HPLC se observan en la tabla siguiente:

Columna de cromatografía: Zorbax SB C-18, 4,6 mm × 150 mm, 5 µm (PDS-HPLC-007)

Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua

Fase móvil B: ACN al 100%

10 Preparación de la muestra: la muestra se disolvió con un disolvente mixto de acetonitrilo y agua (acetonitrilo:agua = 50:50 (v/v))

Método de vigilancia de la estabilidad del sólido

15 Se examinó la estabilidad del compuesto en las siguientes condiciones, y se tomaron muestras en diferentes puntos temporales para detectar el contenido. Se pesaron con precisión por duplicado aproximadamente 5 mg de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) preparado en el Ejemplo 2, se transfirieron a una botella de vidrio seca y limpia, se extendieron en una capa fina como muestras de prueba y se colocaron en las condiciones experimentales de los factores de influencia ((60 °C), (humedad relativa del 92,5%), iluminación (iluminación total de $1,2 \times 10^6$ Lux·h/energía UV cercano de 200 w·h/m²), (40 °C, humedad relativa del 75%) o (60 °C, humedad relativa del 75%)). Las muestras se cubrieron con láminas de aluminio que tenían orificios y, por lo tanto, se expusieron completamente a las condiciones. El análisis mediante la toma de muestras se realizó a los 5 días, 10 días, 1 mes, 2 meses y 3 meses. Las muestras se expusieron completamente a iluminación (luz visible de 1200000 Lux, UV de 200 W) a temperatura ambiente. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados del ensayo de la estabilidad del contenido en las muestras sólidas (5 días, 10 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses)

RRT/% norm.	% de impurezas totales
Día 0	0,11
60 °C - 5 días	0,10

60 °C - 10 días	0,11
92,5% HR - 5 días	0,11
92,5% HR - 10 días	0,10
En la oscuridad	0,11
Iluminación	0,10
40 °C + 75% HR - 10 días	0,10
60 °C + 75% HR - 10 días	0,10
40 °C + 75% HR - 1 mes	0,10
60 °C + 75% HR - 1 mes	0,10
40 °C + 75% HR - 2 meses	0,08
40 °C + 75% HR - 3 meses	0,09

Como puede verse, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud tiene una buena estabilidad en las condiciones de temperatura alta, humedad alta o iluminación sin un aumento de las impurezas durante el ensayo.

5 Ejemplo experimental 2: Estudio de la higroscopicidad de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I)

Modelo de instrumento: SMS DVS Advantage

Condiciones de ensayo: la muestra (10-20 mg, la forma cristalina preparada en el Ejemplo 3) se colocó en una bandeja de muestras de DVS para el ensayo.

Los parámetros detallados de DVS son los siguientes:

10 Temperatura: 25 °C

Equilibrio: $dm/dt = 0,01\%/min$ (más corto: 10 min, más largo: 180 min)

Secado: secado a 0% de HR durante 120 minutos

Gradiente de ensayo de HR (%): 10%

15 Intervalo de gradiente de ensayo de HR (%): 0%-90%-0%. El gráfico de absorción dinámica de vapor (DVS) resultante se muestra en la Figura 4.

Como puede verse en la Figura 4, la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud tiene una pequeña higroscopicidad.

Ejemplo experimental 3: Detección *in vitro* de la actividad inhibidora del compuesto contra la enzima PDE 3A

20 Objetivo: Determinar la expresión de AMP/GMP basándose en la polarización de fluorescencia, es decir, trazar la unión de AMP/GMP a un anticuerpo para indicar la actividad enzimática.

Reactivos:

Disolución tampón: Tris-HCl 10 mM (pH 7,5), $MgCl_2$ 5 mM, Brij 35 al 0,01%, ditioneitol (DTT) 1 mM y DMSO al 1%.

25 Enzima: La PDE3A humana recombinante (número de acceso génico: NM_000921; aminoácido terminal 669) se expresó mediante baculovirus en células de insecto Sf9 mediante el uso de una etiqueta GST N-terminal, y el peso molecular fue de 84 kDa.

Sustrato enzimático: cAMP 1 μM

Detección: Anticuerpo AMP2/GMP2 Transcreeper® y marcador AMP2/GMP2 AlexaFluor633.

Procedimientos:

- 30 1. La enzima PDE3A humana recombinante y el sustrato enzimático (cAMP 1 μM) se disolvieron cada uno en una disolución tampón experimental recién preparada;
2. La disolución tampón de la enzima PDE3A se transfirió a los pocillos de reacción;

3. El compuesto que se disolvió en DMSO al 100% se añadió a los pocillos de reacción que contenían la disolución tampón de la enzima PDE3A mediante una técnica acústica (eco 550; intervalo de mililambda) y la mezcla se incubó durante 10 min a temperatura ambiente;

5 4. La disolución tampón de sustrato enzimático se añadió a los pocillos de reacción anteriores para iniciar la reacción;

5. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 1 h;

6. Se añadió la mezcla de detección (anticuerpo AMP2/GMP2 Transcreener® y marcador AMP2/GMP2 AlexaFluor633) para detener la reacción, y la mezcla resultante se incubó durante 90 min mientras se mezclaba lentamente. El intervalo de medición de la polarización de fluorescencia fue Ex./Em. = 620/688.

10 Análisis de datos: La señal de polarización de fluorescencia se convirtió en nM basándose en la curva patrón de AMP/GMP y el porcentaje de actividad enzimática respecto del control de DMSO se calculó mediante Excel. Se usó GraphPad Prism para el ajuste de la curva. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Ejemplo experimental 4: Detección *in vitro* de la actividad inhibidora del compuesto contra la enzima PDE 4B

15 Objetivo: Determinar la expresión de AMP/GMP basándose en la polarización de fluorescencia, es decir, trazar la unión de AMP/GMP al anticuerpo para indicar la actividad enzimática.

Reactivos:

Disolución tampón: Tris-HCl 10 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, Brij 35 al 0,01%, DTT 1 mM, y DMSO al 1%.

20 Enzima: La PDE4B humana recombinante (número de acceso génico: NM_002600; aminoácido terminal 305) se expresó mediante un baculovirus en células de insecto Sf9 mediante el uso de una etiqueta GST N-terminal, y el peso molecular fue de 78 kDa.

Sustrato enzimático: cAMP 1 µM

Detección: Anticuerpo AMP2/GMP2 Transcreener® y marcador AMP2/GMP2 AlexaFluor633.

Procedimientos:

25 1. La enzima PDE4B humana recombinante y el sustrato enzimático (cAMP 1 µM) se disolvieron cada uno en una disolución tampón recién preparada.

2. La disolución tampón de la enzima PDE4B se transfirió a los pocillos de reacción.

3. El compuesto disuelto en DMSO del 100% se añadió a los pocillos de reacción que contenían la disolución tampón de la enzima PDE4B mediante una técnica acústica (eco 550; intervalo de mililambda) y la mezcla se incubó durante 10 min a temperatura ambiente.

30 4. La disolución tampón de sustrato enzimático se añadió a los pocillos de reacción anteriores para iniciar la reacción.

5. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 1 h.

35 6. Se añadió la mezcla de detección (anticuerpo AMP2/GMP2 Transcreener® y marcador AMP2/GMP2 AlexaFluor633) para detener la reacción, y la mezcla resultante se incubó durante 90 min mientras se mezclaba lentamente. El intervalo de medición de la polarización de fluorescencia fue Ex./Em. = 620/688.

Análisis de datos: La señal de la polarización de fluorescencia se convirtió en nM basándose en la curva patrón de AMP/GMP y se calculó el porcentaje de actividad enzimática respecto del control de DMSO mediante Excel. Se usó GraphPad Prism para el ajuste de la curva.

Los resultados se muestran en la Tabla 4:

40 Tabla 4. Resultados del ensayo de cribado *in vitro* del compuesto

Compuesto	PDE3A Cl ₅₀ (nM)	PDE4B Cl ₅₀ (nM)
Compuesto de fórmula (I)	0,03	0,41

El ingrediente activo en la composición farmacéutica de la presente solicitud tiene un efecto inhibidor doble significativo sobre PDE3 y PDE4.

Ejemplo experimental 5: Estudio farmacocinético en perros beagle

En este estudio, se seleccionaron perros beagle macho como animales de prueba, y se usó LC-MS/MS para medir cuantitativamente la concentración del fármaco en el plasma de los perros beagle en diferentes puntos temporales después de la inyección intravenosa o la administración intragástrica del compuesto de fórmula (I) para evaluar la farmacocinética del compuesto de fórmula (I).

La disolución transparente del compuesto de fórmula (I) se inyectó en dos perros beagle de 10-12 kg a través de la vena cefálica o la vena safena, y la disolución transparente del compuesto de fórmula (I) se administró por vía intragástrica a dos perros beagle de 10-12 kg (en ayunas durante la noche). Todos los animales se sometieron a una extracción de aproximadamente 500 µl de sangre cada vez de las venas periféricas a las 0,0333, 0,0833, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la dosis, y la sangre se transfirió a tubos de centrifuga comerciales que contenían 0,85-1,15 mg del anticoagulante K₂EDTA·2H₂O, y el plasma se separó por centrifugación a 3000 g durante 10 min a 4 °C. Se midió la concentración plasmática por LC-MS/MS, y los parámetros farmacocinéticos relevantes se calcularon mediante el uso del programa WinNonlin™, versión 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA), un programa informático farmacocinético, con un método trapezoidal lineal-logarítmico de modelo no compartimental.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos del compuesto en perros beagle

Farmacocinética en perros beagle	Inyección intravenosa (0,5 mg/kg)			Administración intragástrica (3 mg/kg)			
	Aclaramiento plasmático (ml/min/kg)	Semivida (h)	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (0-inf, nM·h)	Concentración máxima (nM)	Tiempo hasta el máximo (h)	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (0-inf, nM·h)	Biodisponibilidad (%)
Compuesto de fórmula (I)	70,3	0,3	210	59,4	0,6	123	7,5

El ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente solicitud tiene un alto aclaramiento plasmático *in vivo*, una baja exposición sistémica en plasma mediante administración oral y una baja biodisponibilidad oral.

Ejemplo experimental 6: Efecto inhibitor sobre la actividad de las isoenzimas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) del citocromo P450 microsomal de hígado humano

Un total de 5 sustratos sonda específicos de 5 isoenzimas de CYP, concretamente fenacetina (CYP1A2), diclofenaco (CYP2C9), (S)-mefenitoína (CYP2C19), dextrometorfano (CYP2D6) y midazolam (CYP3A4) se co-incubaron cada uno con microsomas hepáticos humanos y el compuesto de fórmula (I), y después se añadió fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido (NADPH) para iniciar la reacción. Después de que se completara la reacción, las muestras se trataron, y las concentraciones de los 5 metabolitos (acetaminofeno, 4'-hidroxiclofenaco, 4'-hidroximefenitoína, dextroretano y 1'-hidroximidazolam) generados a partir de los sustratos específicos se detectaron cuantitativamente mediante LC-MS/MS para calcular las concentraciones inhibitorias semimáximas correspondientes (CI₅₀).

Tabla 6. Efecto inhibitor del compuesto de fórmula (I) sobre cinco enzimas CYP

Compuesto n.º	CI ₅₀ (µM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Compuesto de fórmula (I)	50	31	50	50	50

El ingrediente activo en la composición farmacéutica de la presente solicitud tiene un bajo efecto inhibitor sobre las 5 isoenzimas (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) del citocromo P450 microsomal hepático humano.

Ejemplo experimental 7: Estudio farmacodinámico en un modelo de lesión pulmonar aguda inducida por humo de cigarrillo en ratas

Animales

Ratas macho Sprague-Dawley (suministradas por Shanghai SLAC Laboratory Animal Co., Ltd.), grado SPF, aproximadamente 200 g.

Procedimientos

1. Los animales se dividieron aleatoriamente en 6 grupos según el peso corporal después de la llegada y tuvieron

una aclimatación de una semana;

2. En los días 1-3 del experimento, se atomizó el compuesto correspondiente de cada grupo durante 30 minutos. A continuación, los animales del grupo simulado y de los grupos de tratamiento se expusieron a humo de cigarrillo durante 1 h, y después de un intervalo de 4 h, los animales se expusieron a humo de cigarrillo de nuevo durante 1 h. Se administró humo de cigarrillo dos veces al día durante 3 días consecutivos. Los animales del grupo de control se expusieron al aire ambiental;

3. El día 4 del experimento, el compuesto correspondiente de cada grupo se atomizó durante 30 min, y después a los animales del grupo simulado y de los grupos de tratamiento se les administraron 150 µg/ml de LPS atomizado durante 15 min mediante inhalación. Después de 3 h (desde el momento de comenzar la atomización), los animales se expusieron al humo del cigarrillo durante 1 h, y después se examinó la función pulmonar (Penh y F) de los animales; se recogió el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) para el recuento celular después de sacrificar a los animales con CO₂.

4. Administración

Modo de administración: el compuesto de ensayo y el compuesto de referencia se administraron mediante atomización a la velocidad de atomización máxima (aproximadamente 12 ml) con el dispositivo de atomización por exposición de cuerpo entero durante 30 minutos.

Frecuencia de administración: el fármaco o disolvente se administraron por atomización durante 30 min cada mañana antes de la exposición al humo del cigarrillo, y se administraron antes de la inhalación del LPS atomizado el día 4.

5. Mediciones de los criterios de valoración farmacodinámicos

(1) Leucocitos totales en BALF (líquido de lavado broncoalveolar);

(2) Prueba de la función pulmonar mediante exposición a metacolina (índice de resistencia de las vías respiratorias Penh);

Tabla 7. Agrupamientos

Grupo	Número de animales	Concentración del compuesto en disolución para atomización	Tiempo de administración
Grupo simulado	10	-	30 min antes de la primera exposición al humo de cigarrillo cada día
Grupo de dosis baja del compuesto de fórmula (I)	10	0,05 mg/ml	30 min antes de la primera exposición al humo de cigarrillo cada día
Grupo de dosis alta del compuesto de fórmula (I)	10	0,15 mg/ml	30 min antes de la primera exposición al humo de cigarrillo cada día

Los resultados experimentales se muestran en la Figura 5 y la Figura 6.

Como puede verse en la Figura 5 y la Figura 6, el ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente solicitud puede reducir eficazmente el número de leucocitos en el líquido de lavado broncoalveolar y el índice de resistencia de las vías respiratorias Penh.

Ejemplo experimental 8: Detección *in vitro* de la actividad inhibidora del compuesto contra TNF-α en células mononucleares de sangre periférica humana

Objetivo: medir la actividad antiinflamatoria a nivel celular del compuesto de prueba basándose en el nivel de TNF-α en células mononucleares de sangre periférica humana (hPBMC).

Procedimientos:

1. Se recogió sangre completa humana normal en un tubo de anticoagulación con EDTA;

2. Las PBMC se separaron por centrifugación en un gradiente de densidad de Ficoll y se contaron, y la concentración celular se ajustó a 2×10^6 células/ml;

3. A cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en U se añadieron 2×10^5 células, 1 ng/ml de LPS, y disoluciones del compuesto de fórmula (I) en DMSO a concentraciones de 100 µM, 10 µM, 1 µM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM y 10 pM, con un volumen de sistema de 200 µL por pocillo;

4. La mezcla se incubó durante 24 h, y después se recogió el sobrenadante;

5. Se detectó el nivel de TNF- α en el sobrenadante mediante ELISA, se ajustó la curva de inhibición usando el programa GraphPad Prism y se calculó la CI_{50} .

Los resultados se muestran en la Tabla 8:

5

Tabla 8. Resultados de la prueba *in vitro* para el compuesto

Compuesto	hPBMC CI_{50} (nM)
Compuesto de fórmula (I)	29,18

Por lo tanto, el principio activo de la composición farmacéutica de la presente solicitud muestra una potente actividad antiinflamatoria, y tiene un efecto inhibidor significativo sobre el TNF- α en las células mononucleares de sangre periférica humana (hPBMC).

10 Ejemplo experimental 9: Ensayo de estabilidad

El producto obtenido en el Ejemplo 28 se colocó durante 6 meses en condiciones aceleradas ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{HR } 25\% \pm 5\%$) y en condiciones a largo plazo ($30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{HR } 65\% \pm 5\%$), y los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 9

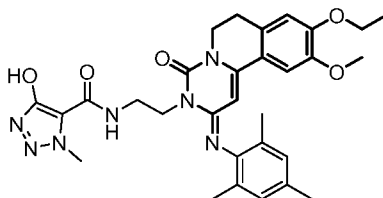
Artículos		Ejemplo 28		
		Mes 0	Aceleradas durante 6 meses	A largo plazo durante 6 meses
Sustancia relacionada (%)	Impurezas totales	0,71	0,94	0,98
Tamaño de partícula (μm)	X_{10}	0,7	0,7	0,7
	X_{50}	1,4	1,5	1,5
	X_{90}	2,5	2,9	2,6

15

Como puede verse, la composición farmacéutica de la presente solicitud muestra una buena estabilidad en las condiciones aceleradas y las condiciones a largo plazo, sin un aumento significativo de las impurezas y del tamaño de partícula.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende: un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un tensioactivo,



(I)

2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el tensioactivo, y al menos uno de un agente tamponador, un regulador de la presión osmótica, un agente quelante de metales y un diluyente.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el tensioactivo es un tensioactivo no iónico;
- o bien, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en polioxietilenglicol, polipropilenglicol alquil éter, alquil poliglucósido, octilfenol polioxietilén éter, alquilfenol polioxietilén éter, éster alquílico de glicerina, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, éster alquílico de sorbitán, éster de ácido graso de sorbitán, cocamida MEA, cocamida DEA, óxido de dodecildimetilamina, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y amina de sebo polietoxilada;
- o bien, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en un Tween y un Span;
- o bien, el tensioactivo es uno o más seleccionados del grupo que consiste en Tween 20, Tween 80 y Span 20;
- o bien, el tensioactivo tiene una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el agente tamponador es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, ácido cítrico, citrato sódico, ácido láctico, lactato sódico, ácido acético, acetato sódico, fosfato trisódico, dihidrogenofosfato sódico, hidrogenofosfato disódico, dihidrogenofosfato potásico, ácido tartárico, tartrato sódico, glicina, ácido bórico y ácido ftálico;
- o bien, el agente tamponador se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, un citrato, ácido tartárico, un tartrato, ácido fosfórico y un fosfato;
- o bien, el agente tamponador se selecciona del grupo que consiste en un citrato, un tartrato y un fosfato;
- o bien, el agente tamponador tiene una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml;
- o bien, el agente tamponador se usa para controlar un pH de la composición farmacéutica entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 8,5.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el regulador de la presión osmótica es uno o más seleccionados del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro potásico, glucosa, manitol y xilitol.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el agente quelante de metales es uno o más seleccionados del grupo que consiste en ácido edético, edetato disódico y edetato disódico de calcio.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en donde el diluyente es uno o más seleccionados del grupo que consiste en agua, etanol y glicerol.
8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende el compuesto de fórmula (I), el tensioactivo, el agente tamponador, el regulador de la presión osmótica, el agente quelante de metales y el diluyente, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración de 0,002 mg/ml a 50 mg/ml, el tensioactivo tiene una concentración de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml, el agente tamponador tiene una concentración de 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, el regulador de la presión osmótica tiene una concentración de 5 mg/ml a 9 mg/ml, y el agente quelante de metales tiene una concentración de 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml.
9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende el compuesto de fórmula (I), Tween 80, dihidrogenofosfato de sodio o un monohidrato del mismo, hidrogenofosfato disódico, cloruro de sodio, edetato disódico y agua; en donde, opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) tiene una concentración de 0,002 mg/ml a 50 mg/ml, Tween 80 tiene una concentración de 0,02 mg/ml a 3 mg/ml, dihidrogenofosfato sódico e

hidrogenofosfato disódico tienen una concentración de 0,1 mg/ml a 25 mg/ml, cloruro sódico tiene una concentración de 5 mg/ml a 9 mg/ml y edetato disódico tiene una concentración de 0,01 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml.

10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto de fórmula (I) es una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) que comprende 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α seleccionados de los siguientes ángulos 2 θ : 5,81 $\pm$ 0,2°, 8,38 $\pm$ 0,2°, 11,16 $\pm$ 0,2°, 13,96 $\pm$ 0,2°, 14,47 $\pm$ 0,2°, 15,01 $\pm$ 0,2°, 16,76 $\pm$ 0,2°, 17,95 $\pm$ 0,2°, 20,83 $\pm$ 0,2°, 24,73 $\pm$ 0,2° y 26,13 $\pm$ 0,2°; o que tiene picos de difracción en un patrón de difracción de rayos X en polvo mediante el uso de radiación Cu K α en los siguientes ángulos 2 θ : 5,81 $\pm$ 0,2°, 13,96 $\pm$ 0,2°, 15,01 $\pm$ 0,2°, 17,95 $\pm$ 0,2° y 24,73 $\pm$ 0,2°; o que tiene picos de difracción en los siguientes ángulos 2 θ : 5,81 $\pm$ 0,2°, 8,38 $\pm$ 0,2°, 11,16 $\pm$ 0,2°, 13,96 $\pm$ 0,2°, 14,47 $\pm$ 0,2°, 15,01 $\pm$ 0,2°, 16,76 $\pm$ 0,2°, 17,95 $\pm$ 0,2°, 20,83 $\pm$ 0,2°, 24,73 $\pm$ 0,2° y 26,13 $\pm$ 0,2°.
11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un tamaño de partícula de X₅₀ $\leq$ 10 μ m; o el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene el tamaño de partícula de X₅₀ $\leq$ 5 μ m y X₉₀ $\leq$ 10 μ m.
12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la relación en masa del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo respecto del tensioactivo es de aproximadamente 1:200 a 100:1, preferentemente de aproximadamente 1:150 a 50:1, más preferentemente de aproximadamente 1:50 a 25:1, e incluso más preferentemente de aproximadamente 1:1 a 15:1, y la masa del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se basa en el compuesto de fórmula (I).
13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la composición farmacéutica está en forma de una suspensión.
14. Un método para preparar la composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende: mezclar el tensioactivo, el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: el agente quelante de metales, el agente tamponador, el diluyente y el regulador de la presión osmótica.
15. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para el uso en la prevención o el tratamiento de la afección asociada con PDE3 y/o PDE4; opcionalmente, la afección asociada con PDE3 y/o PDE4 se selecciona del grupo que consiste en asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

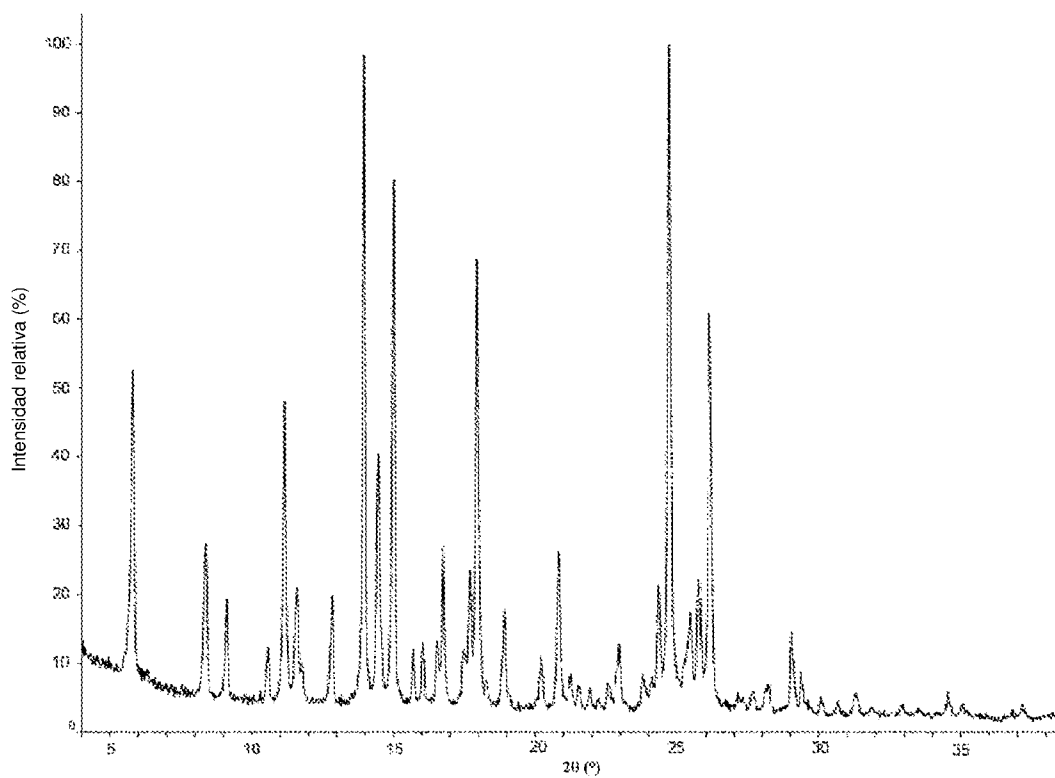


FIG. 1

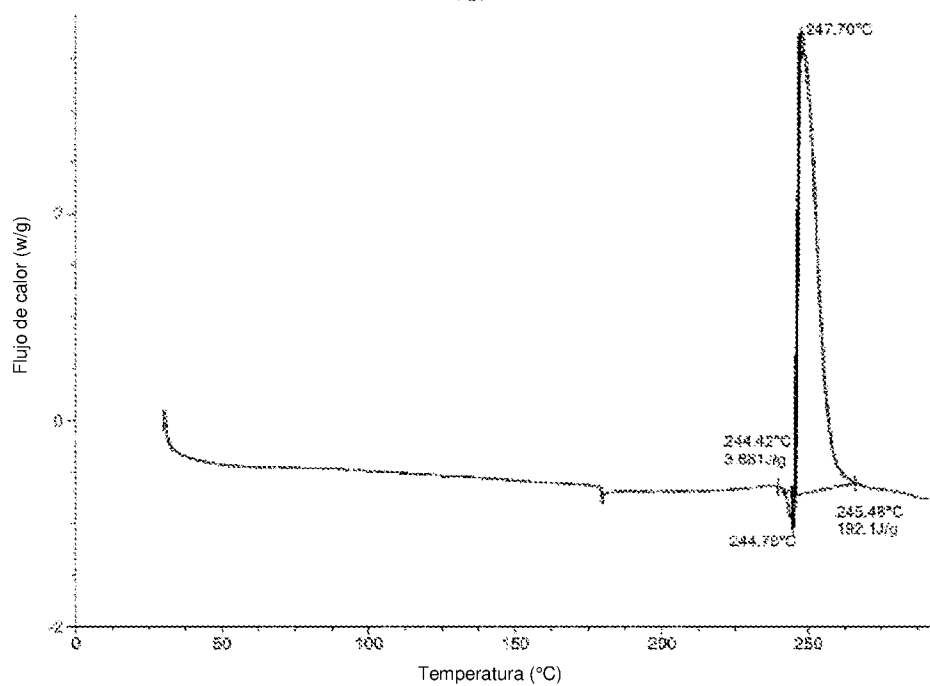


FIG. 2

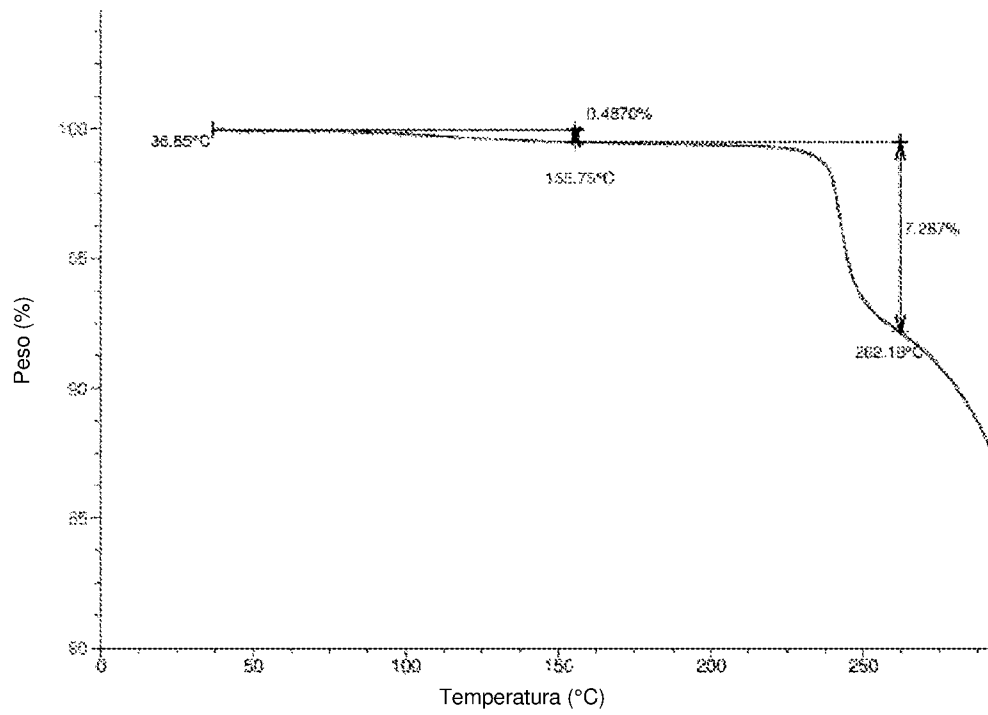


FIG. 3

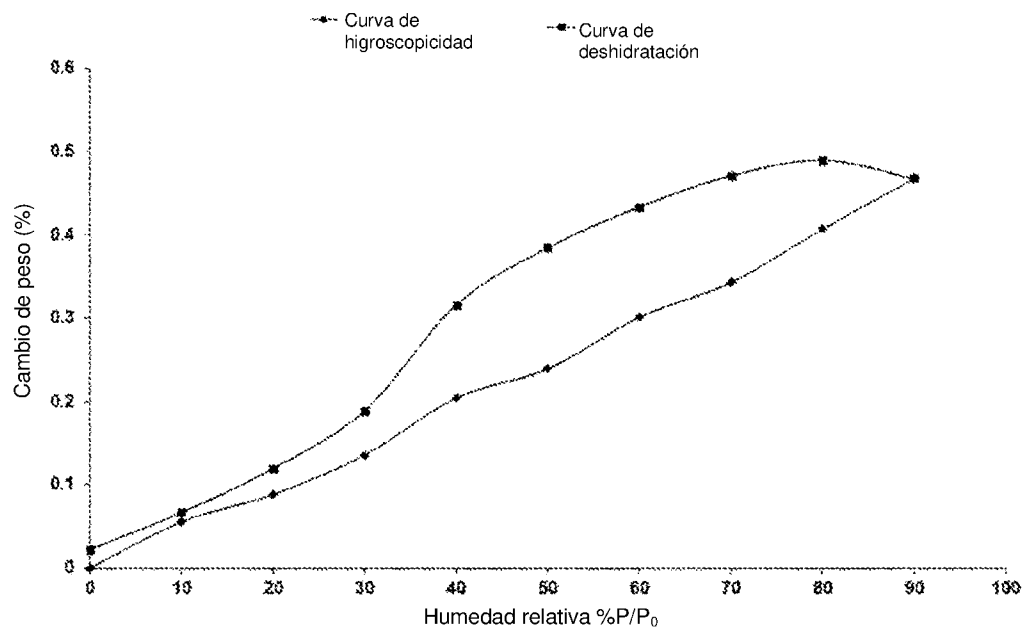


FIG. 4

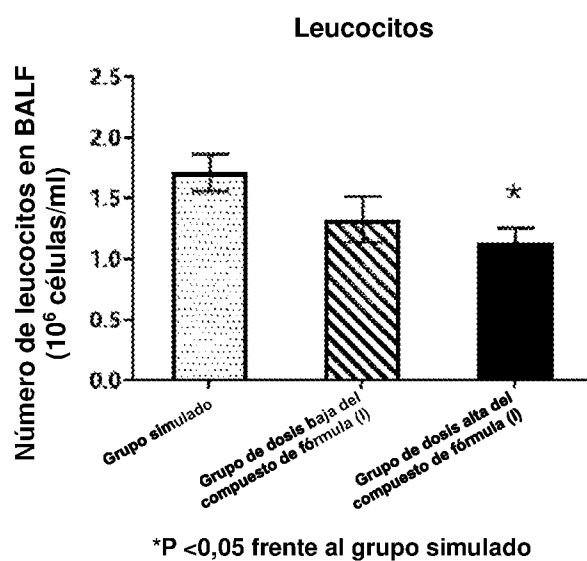


FIG. 5

Índice de resistencia de las vías respiratorias Penh

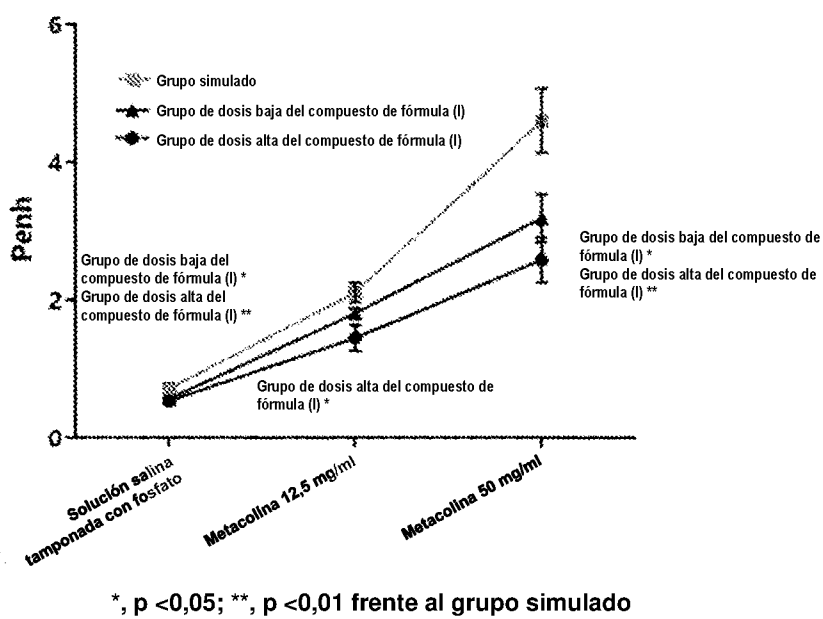


FIG. 6