(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 384 905**

(51) Int. Cl.:
C07D 215/26 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08707620 .4**
(96) Fecha de presentación: **08.02.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2121615**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

(54) Título: **Sal de napadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona como agonista del receptor adrenérgico** β2.

(30) Prioridad:
09.02.2007 ES 200700362

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.07.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.07.2012

(73) Titular/es:
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona, ES

(72) Inventor/es:
PUIG DURÁN, Carlos y
MOYES VALLS, Enrique

(74) Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 384 905 T3

DESCRIPCIÓN

Sal de napadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi) hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*h*)-ona como agonista del receptor adrenérgico β2.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a sales cristalinas novedosas del ácido naftalen-1,5-disulfónico (napadisilatos) de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, sus enantiómeros y sus solvatos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales cristalinas, procedimientos de su uso para tratar enfermedades respiratorias asociadas a la actividad de los receptores adrenérgicos β2, y procedimientos e intermedios útiles para preparar tales sales.

Antecedentes de la invención

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β2 se administran de forma ventajosa directamente al aparato respiratorio por inhalación cuando se utilizan para el tratamiento de trastornos pulmonares o respiratorios. Se han desarrollado varios tipos de dispositivos farmacéuticos de inhalación para administrar los agentes terapéuticos por inhalación que incluyen los inhaladores de polvo seco (DPI), inhaladores dosificadores (MDI) e inhaladores nebulizadores. Es muy deseable contar con una forma cristalina de los agonistas de los receptores adrenérgicos β2 que no sea ni higroscópica ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto que permita así micronizar el material sin descomposición o pérdida significativa de la cristalinidad para la preparación de las composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso en tales dispositivos.

El compuesto 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona se reivindica y se describe en la solicitud de patente publicada WO 2006/122788 A1.

Aunque la 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona ha demostrado un comportamiento farmacológico adecuado, se ha demostrado que es difícil obtenerla en forma de una sal que sea cristalina, no higroscópica ni delicuescente y que tenga un punto de fusión relativamente alto que permita su micronización.

Hasta la fecha no se ha descrito ninguna sal cristalina de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona que tenga las propiedades deseadas.

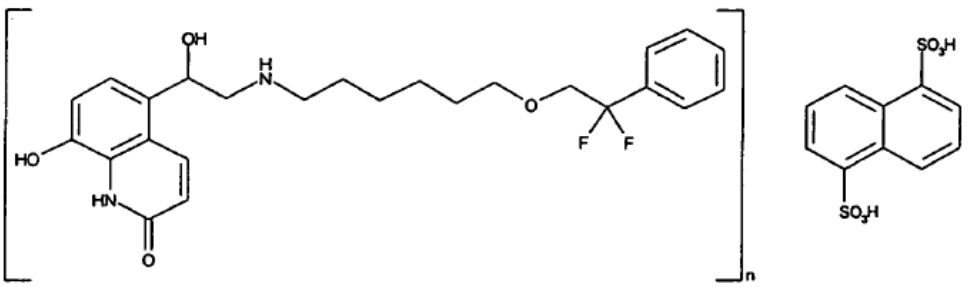
En consecuencia, existe la necesidad de formas salinas estables, no delicuescentes de este compuesto que tenga niveles aceptables de higroscopicidad y puntos de fusión relativamente altos.

Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado que se pueden obtener sales del ácido naftalen-1,5-disulfónico de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona en una forma cristalina que no es ni higroscópica ni delicuescente y que tiene un punto de fusión relativamente alto permitiendo así micronizar el material sin descomposición o pérdida significativa de cristalinidad.

La presente invención da a conocer una sal cristalina de mononapadisilato y/o heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, las sales cristalinas del ácido naftalen-1,5-disulfónico de la invención tienen la fórmula (I):



(I)

en la que n tiene un valor de 1 o 2

La presente invención proporciona de forma particular la sal cristalina en forma de una sal mononapadisilato o en forma de una sal heminapadisilato y sus solvatos.

La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además combinaciones que comprenden una sal de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

La invención proporciona además procedimientos de síntesis e intermedios que se describen en la presente memoria, que son útiles para preparar sales de la invención.

La invención proporciona también una sal de la invención tal como se describe en la presente memoria para su uso en asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero.

Descripción breve de las figuras.

La figura 1 muestra el difractograma XRPD de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. El eje Y representan intensidad (cuentas). El eje X representa 2 Theta (º).

La figura 2 muestra el termograma DSC de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. El eje Y representa energía (W). El eje X representa temperatura (ºC).

La figura 3 muestra el termograma TGA de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. El eje Y representa peso (%). El eje X representa temperatura (ºC).

Descripción detallada de la invención

Cuando se describen las sales, composiciones y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

El término “tratamiento” tal como se usa en la presente memoria se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

(a) prevenir que se produzca la enfermedad o afección médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

La frase “enfermedad o afección pulmonar asociada a la actividad de los receptores adrenérgicos β2” incluye todos los estados de enfermedad y/o afecciones pulmonares que se conocen hasta ahora, o que se encuentren en el futuro, que están asociados a la actividad de los receptores adrenérgicos β2. Tales estados de enfermedad incluyen, pero sin limitación a los mismos, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema).

El término “solvato” se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir una sal de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una o más disolventes. Tales solvatos son habitualmente sólidos cristalinos que tienen una proporción molar entre el soluto y el disolvente sustancialmente fija. Los disolventes representativos incluyen a modo de ejemplo, agua, etanol, isopropanol y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato que se forma es un hidrato.

Se apreciará que en la expresión “o solvato o estereoisómero del mismo” se pretende incluir todas las permutaciones de solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de un estereoisómero de una sal de fórmula (I).

Las sales de la invención contienen un centro quiral. Por consiguiente, la invención incluye mezclas racémicas, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno de los enantiómeros. El alcance de la invención, tal como se describe y se reivindica, abarca las formas racémicas de las sales así como los enantiómeros individuales y mezclas enriquecidas en los enantiómeros.

De interés particular son las sales:

Napadisilato de *(R,S)* 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,

Napadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,

Heminapadisilato de *(R,S)* 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,

Heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

De interés especialmente remarcable son las sales:

Heminapadisilato de *(R,S)* 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,

Heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona,

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

En una realización de la presente invención en la sal de formula (I) n tiene el valor de 2.

La invención engloba también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal tal como se define anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También en una realización de la presente invención, la composición farmacéutica se fórmula para su administración por inhalación.

Las sales de la presente invención tal como se definen anteriormente también pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides, agentes anticolinérgicos e inhibidores de PDE4.

La invención se refiere también a una sal de de fórmula (I) para uso en el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

Procedimientos sintéticos generales

Las sales de la invención pueden prepararse utilizando los métodos y procedimientos que se describen en la presente memoria, o utilizando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de los procedimientos habituales o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares entre los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones del procedimiento, a no ser que se indique lo contrario. Las concisiones de reacción óptimas pueden variar dependiendo de los reactivos o disolvente particulares que se usen, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Los procedimientos para preparar las sales de la invención se proporcionan como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran mediante los procedimientos siguientes.

Las sales cristalinas de la invención se pueden sintetizar a partir de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y a partir de ácido naftalen-1,5-disulfónico (también conocido como ácido de Armstrong) o a partir de su tetrahidrato, que están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Aldrich.

Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitación a los mismos, acetona, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, ácido acético y similar, y sus mezclas, que opcionalmente contienen agua. Por ejemplo, la base libre puede ponerse en contacto con ácido naftalen-1,5-disulfónico anhidro, disuelto en metanol.

Al completar cualquiera de las reacciones anteriores, las sales cristalinas pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante cualquier medio convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similar.

Se apreciará que, aunque se proporcionan condiciones específicas de los procedimientos (es decir temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares entre los reactivos, disolventes, presiones, etc.) también se pueden utilizar otras condiciones del procedimiento a no ser que se indique lo contrario.

Una sal cristalina de mononapadisilato de la invención contiene típicamente entre aproximadamente 0,8 y 1,2 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente aproximadamente 1,0 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la sal de la base libre.

Una sal heminapadisilato cristalina de la invención contiene típicamente entre aproximadamente 0,35 y 0,65 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre, más típicamente aproximadamente 0,5 equivalentes molares de ácido naftalen-1,5-disulfónico por equivalente molar de la base libre.

Las relaciones molares que se describen en los procedimientos de la invención pueden determinarse fácilmente mediante diversos procedimientos disponibles para un experto en la materia. Por ejemplo, tales relaciones molares pueden determinarse fácilmente mediante RMN de ^{1}H. De forma alternativa, se pueden utilizar métodos de análisis elemental y HPLC para determinar la relación molar.

Para preparar una sal cristalina de heminapadisilato, la base libre se disuelve habitualmente en un disolvente tal como acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de etilo, ácido acético y mezcla de los mismos, en particular metanol, formando una solución 0,10-0,12M que se calienta a 45-55 ºC aproximadamente. Luego, se añaden 0,05-0,06 moles de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidratado por litro de solución base a la solución calentada. Se agita la mezcla durante 30 minutos a temperatura de reflujo y después se enfría a 20/25 ºC y se agita a esta temperatura durante 1 hora más. El precipitado formado se aísla mediante filtración, se lava con un disolvente apropiado tal como metanol y se seca, por ejemplo, al vacío a 50 ºC.

Ejemplos

General. Los reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron de suministradores comerciales y se utilizaron tal como se recibieron.

Se han realizado pruebas de cristalización de las sales de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona con un amplio abanico de ácidos farmacéuticamente aceptables (que comprenden entre otros los ácidos fumárico, succínico, sulfúrico, 1-hidroxi-2-naftoico, L-tartárico, D-tartárico, clorhídrico, metilsulfónico, p-toluenosulfónico, naftalenosulfónico, L-mandélico, D,L-mandélico, cítrico, 1S-alcanfor-10-sulfónico, L-málico, L-aspártico, L-piroglutámico y 1,5-disulfónico) en un abanico de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen, entre otros acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato isobutílico, 2-butanol, cloroformo, diclorometano, dioxano, dimetilformamida, etanol, agua, isopropanol, metiletilcetona, metanol, tetrahidrofurano y tolueno).

Sólo algunas de estas pruebas han proporcionado sales cristalinas. De estas sales cristalinas, sólo las sales de napadisilato no eran ni higroscópicas ni delicuescentes y tenían un punto de fusión relativamente alto que permitía su micronización y que tuviera una estabilidad a largo término.

Un procedimiento particularmente bueno para preparar una sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona comprende disolver 14,4 mmoles de la base libre en 134 ml de metanol formando una solución 1,075 M que se calienta a 50 ºC aproximadamente. Después, se añaden 7,74 mmoles de ácido naftalen-1,5-disulfónico tetrahidratado a la solución calentada. La mezcla se agita después durante 30 minutos a la temperatura de reflujo y luego se enfría a 20/25 ºC y se agita a esta temperatura durante 1 hora más. El precipitado formado se aísla mediante filtración, se lava con metanol y se seca al vacío a 50 ºC.

El análisis de difracción en polvo de rayos X (XRPD) se ha realizado en un difractómetro de polvo X-Ray Panalytical, modelo X'Pert PRO MPD. El método utiliza un paso de 2 a 50 grados en 2 theta con una etapa de 0.017 grados en 2 theta y un tiempo de recogida de 300 segundos en cada etapa utilizando un detector tipo X'celerator.

Figura 1 muestra un difractograma XRPD correspondiente a la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, lo que confirma la cristanilidad de la muestra.

El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se ha realizado utilizando un instrumento Mettler-Toledo DSC-821, No. de serie 5117423874. Las muestras han sido pesadas en una bandeja de aluminio, una tapa de aluminio se deposita encima de la muestra y se comprime con una vara metálica. Las muestras se equilibran a 30°C y se calientan a 10°C/min hasta 300°C. El instrumento se calibra utilizando indio y cinc estándares.

Figura 2 presenta un termograma DSC de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. La muestra exhibe un endoterma con un inicio de alrededor de 206°C y no se aprecia ningún cambio por debajo del rango de la temperatura de fusión. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún polimorfismo ni sufre ninguna descomposición indicando por ello su alta estabilidad.

El análisis termogravimétrico TGA se ha realizado utilizando un instrumento Mettler-Toledo TGA-SDTA-851, No. de serie 5118408555, las muestras se han puesto en una bandeja tarada de aluminio y se han puesto sobre un crisol de platino. Las muestras se han calentado desde 30°C a 10°C/min hasta 350°C. El instrumento se calibró utilizando indio y aluminio estándares.

La figura 3 muestra un termograma TGA de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona. La muestra exhibe una pérdida de peso del 3,1% en peso a partir de 200°C-220°C aproximadamente debido a la descomposición de la muestra. Por debajo de 200°C, y particularmente

en el intervalo de temperaturas de 80-100°C, la muestra no exhibe ningún cambio. Esto indica la ausencia de liberación del disolvente/agua confirmando por ello la no higroscopicidad de la muestra.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal napadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona o un enantiómero o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos notorios en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el/los ingrediente(s) activo(s) con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente fraccionados o ambos y después, si fuera necesario, dar al producto la forma de la formulación deseada.

Las composiciones de polvo seco para la administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla en polvo para la inhalación de la sal de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia de vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

Cada cápsula o cartucho puede generalmente contener entre 2 μg y 150 μg de cada ingrediente terapéuticamente activo. De forma alternativa, el/los ingrediente(s) activo(s) pueden presentarse sin excipientes.

El acondicionamiento de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación puede estar dosificada previamente o dosificarse durante el uso. Así, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dosis múltiples.

Las dosificaciones eficaces están normalmente en el intervalo de 1-2000 μg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, al día.

Para los inhaladores del primer tipo, las dosis únicas han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en una zona receptáculo del inhalador. Después, la cápsula debe abrirse o perforarse con agujas o cuchillas para permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o para descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada tiene que retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo cual es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes.

Otras desventajas relacionadas con el uso de las cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) protección deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido previamente expuestas a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de abolladuras, y (c) posible inhalación de fragmentos de las cápsulas. Además, para numerosos inhaladores de cápsula, se ha descrito la expulsión incompleta (por ejemplo Nielsen y cols., 1997).

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual se pueden transferir cápsulas individuales a una cámara receptora en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, tal como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen carruseles con cámaras para las cápsulas que se pueden alinear con el conducto del aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, ver los documentos WO 91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o una tira.

Los inhaladores de blíster proporcionan mejor protección del medicamento contra la humedad que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta así como la lámina del blíster o desprendiendo la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira blíster en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero resulta incómodo para el paciente sustituir la tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son a menudo desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster.

Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación en polvo. Consisten en un contenedor relativamente grande y un principio de medición de dosis que debe ser manejado por el paciente. El contendor lleva dosis múltiples que se aíslan de forma individual del resto de polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medición de dosis, que incluyen membranas giratorias (por ejemplo el documento EP0069715) o discos (por ejemplo los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE

4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo el documento WO 92/00771), presentando todos cavidades que deben llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen émbolos de medida con una cavidad local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de entrega o a un conducto de aire (por ejemplo los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o resbalones de medición tales como los de Novolizer SD2FL (de Sofotec) que se describen en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

La medición reproducible de dosis es una de las preocupaciones principales para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples. La formulación de polvo debe tener unas propiedades de flujo buenas y estables, porque la carga de las cucharillas o cavidades de medición de dosis se realiza mayoritariamente por influencia de la fuerza de gravedad. Para los inhaladores recargables de dosis única y de dosis unitarias múltiples, la exactitud y la reproducibilidad de la medición de dosis pueden ser garantizadas por el fabricante. Por otra parte, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número de dosis mucho mayor, mientras que el número de operaciones para cargar una dosis es generalmente menor.

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos de dosis múltiples está a menudo dirigida directamente a través de la cavidad de medición de la dosis, y debido a que los sistemas de medición de dosis masivos y rígidos de los inhaladores de dosis múltiples no pueden ser agitados por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es simplemente arrastrada desde la cavidad y se produce poca desaglomeración durante la descarga.

En consecuencia, son necesarios medios distintos de desintegración. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al gran número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, la adhesión del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración deben minimizarse y/o debe ser posible realizar una limpieza regular de estas piezas, sin afectar a las dosis restantes en el dispositivo. Algunos de los inhaladores de dosis múltiples tienen contenedores de fármaco desechables que pueden sustituirse después de haber tomado el número de dosis prescrito (por ejemplo el documento WO 97/000703). Para tales inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con contenedores de fármaco desechables, los requisitos para evitar la acumulación del fármaco son incluso más estrictos.

Los medicamentos para la administración por inhalación de forma deseable tienen un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo que puede ser inhalado al sistema bronquial es habitualmente de 1-10 μm, preferiblemente de 2-5 μm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 μm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partículas, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo que se producen por medios convencionales por ejemplo mediante micronización. Se puede separar la fracción deseada puede separarse por clasificación mediante aire o por tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.

Además de las aplicaciones a través de los inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden también administrar en aerosoles que se activan mediante gases propelentes o por medio de los denominados atomizadores, mediante los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a presión elevada de forma que se produzca una neblina de partículas inhalables. Dichos atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

Es difícil conseguir una reproducibilidad de dosis elevada con los polvos micronizados debido a su deficiente fluencia y su extremada tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deberían ser grandes cuando están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan a las vías respiratorias. Por ello, se emplea generalmente un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente será generalmente mucho mayor que el del medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, habitualmente estará presente en forma de lactosa molida, preferiblemente lactosa α cristalina monohidratada. Las composiciones presurizadas en aerosol se cargarán generalmente en cartuchos provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los cartuchos pueden opcionalmente estar recubiertos de un material plástico, por ejemplo un polímero de fluorocarbono tal como se describe en el documento WO 96/32150. Los cartuchos se introducirán en un actuador adaptado para la administración bucal.

Cada dosis unitaria contiene de forma adecuada de 1 μg a 100 μg, y preferiblemente de 5 μg a 50 μg de un agonista β2 de acuerdo con la invención.

Las composiciones de la invención pueden opcionalmente comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, corticosteroides y/o anticolinérgicos.

La cantidad de cada sustancia activa necesaria para lograr un efecto terapéutico, por supuesto, variará dependiendo de la sustancia activa particular, la vía de administración, el sujeto que se esté tratando y el trastorno o enfermedad particular que se debe tratar.

Los ingredientes activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para que muestre la actividad deseada. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día, siendo más preferiblemente una vez al día.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con agonistas de β2 son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-Dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (Tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropil-metoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Supl. 45): Resumen 2557) y las sales reivindicadas en las solicitudes de patente PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que pueden combinarse con agonistas de β2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipecilato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetonida de triamcinolona, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasona butirato, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que pueden combinarse con agonistas de β2 son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano (en particular sales de aclidinio, más preferiblemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexil-metil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo-[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonato, sales de éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfanatos.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención particularmente preferida comprende una sal de la fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano (en particular, sales de aclidinio, más preferiblemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un corticosteroide. Los corticosteroides particularmente preferentes son aquellos seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En otro aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un agente anticolinérgico. Los agentes anticolinérgicos particularmente preferentes son aquellos seleccionados del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano y sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano. La composición puede comprender adicionalmente un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona.

En todavía otro aspecto de la invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y un inhibidor PDE4. Los inhibidores PDE4 particularmente preferentes son aquellos seleccionados del grupo que consiste en rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 2003/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692. La composición puede comprender adicionalmente un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de fluticasona. En adición a la sal de la invención y al inhibidor PDE4, la composición puede comprender adicionalmente un agente anticolinérgico seleccionado del grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de glicopirronio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano y sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano. Opcionalmente, la composición comprende además un corticosteroide y/o un inhibidor PDE4.

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona. Opcionalmente, la composición comprende además un agente anticolinérgico y/o un inhibidor PDE4.

En todavía otra realización de la presente invención, la composición comprende una sal de fórmula (I), un corticosteroide, un agente anticolinérgico y un inhibidor PDE4.

Las sales de fórmula (I) y las combinaciones de la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en las que se espere que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Los compuestos activos y las sales de la combinación, es decir el agonista de β2 de la invención y los inhibidores de PDE4, corticosteroides o glucocorticoides y/o anticolinérgicos pueden administrarse juntos en la misma composición farmacéutica o en composiciones diferentes preparadas para su administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o una vía diferente.

Se contempla que todos los agentes activos se administrarían al mismo tiempo, o en intervalos de tiempo muy próximos. De forma alternativa, deberían tomarse uno o dos agentes activos por la mañana y el/los otro(s) más tarde durante el día. O en otro escenario, deberían tomarse uno o dos agentes activos dos veces al día y el/los otro(s) una vez al día, bien al mismo tiempo que una de las dos administraciones diarias, o de forma separada. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente todos, los agentes activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente al menos dos, y más preferiblemente todos, los agentes activos se administrarían en forma de una mezcla.

Las composiciones de sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones inhalables que se administran con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma de aplicación, tópica, parenteral u oral. En la presente invención, la aplicación de composiciones inhaladas es la forma preferida de aplicación, especialmente en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

Los vehículos adecuados adicionales para las formulaciones de las sales activas de la presente invención pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención.

Ejemplo de formulación 1 (Cartucho de gelatina inhalable)

Ingrediente	**Cantidad**
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, napadisilato (micronizada)	0,2 mg
Lactosa	25 mg

Ejemplo de formulación 2 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	**Cantidad**
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg

Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 3 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	**Cantidad**
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Bromuro de (R)-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 4 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	**Cantidad**
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Furoato de mometasona	
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 5 (Formulación inhalable con un DPI)

Ingrediente	**Cantidad**
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, napadisilato (micronizada)	15 mg
Bromuro de 3(R)-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano	100 mg
Furoato de mometasona	400 mg
Lactosa	3000 mg

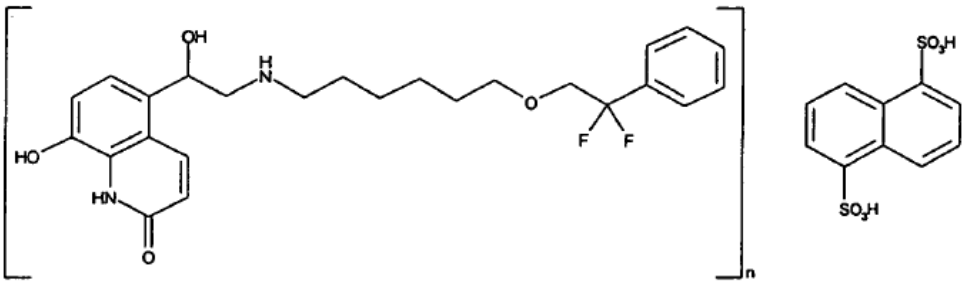
Ejemplo de formulación 6 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	**Cantidad**
5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona, napadisilato (micronizada)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s. hasta 200 ml

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de mononapadisilato y/o heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Una sal, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I):



(I)

en la que n tiene un valor de 1 o 2

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

3. Una sal de acuerdo con la reivindicación 2 en la que n tiene el valor de 2.

4. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

Napadisilato de (*R,S*) 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

Napadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

Heminapadisilato de (*R,S*) 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

Heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 4 que se selecciona del grupo que consiste en:

Heminapadisilato de (*R,S*) 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

Heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 5, que es heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1(*R*)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la composición se fórmula para su administración por inhalación.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico, y/o un inhibidor de PDE4.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide que se selecciona del grupo que consiste en prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipecilato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetonida de triamcinolona, acetonida de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona,

prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de betametasona butirato, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el otro agente terapéutico es un agente anticolinérgico que se selecciona del grupo constituido por sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ílico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)-piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclo-hexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinílico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo-[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonato, sales de éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el otro agente terapéutico es un inhibidor de PDE4 que se selecciona del grupo constituido por denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-Dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (tetomilast), (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]-piridina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470) 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil) adenina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, y ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Supl. 45): Resumen 2557).

14. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 en la que el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, sales de tiotropio, sales de glicopirrolio, sales de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-Feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarbo-niloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast y cilomilast.

15. Una combinación que comprende una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14.

16. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero.

17. Una sal o una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero de acuerdo con la reivindicación 16, donde la sal o composición farmacéutica se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14.

Figura 1: Difractograma XRPD de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.

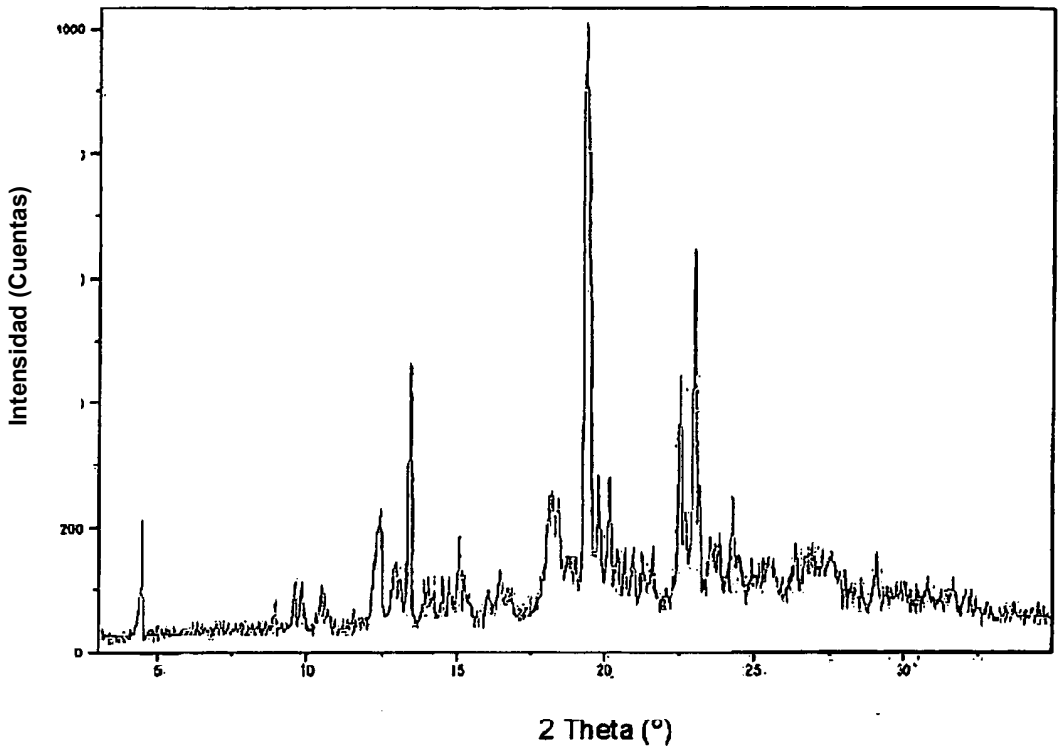


Figura 2: Termograma DSC de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.

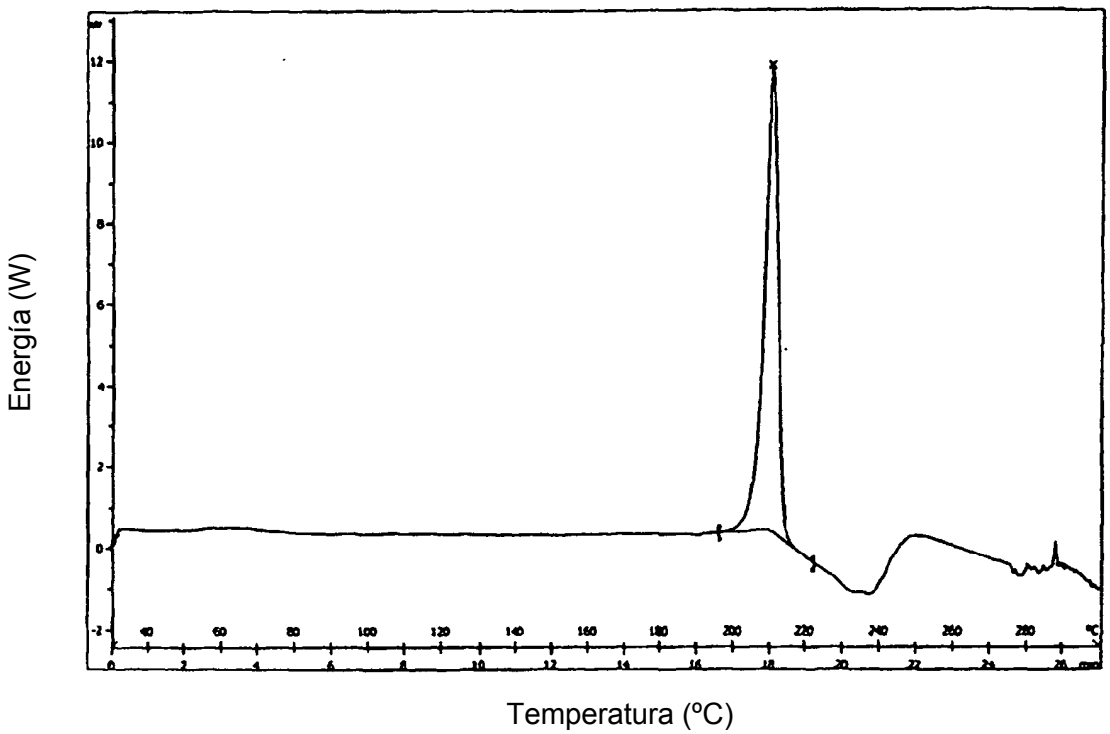
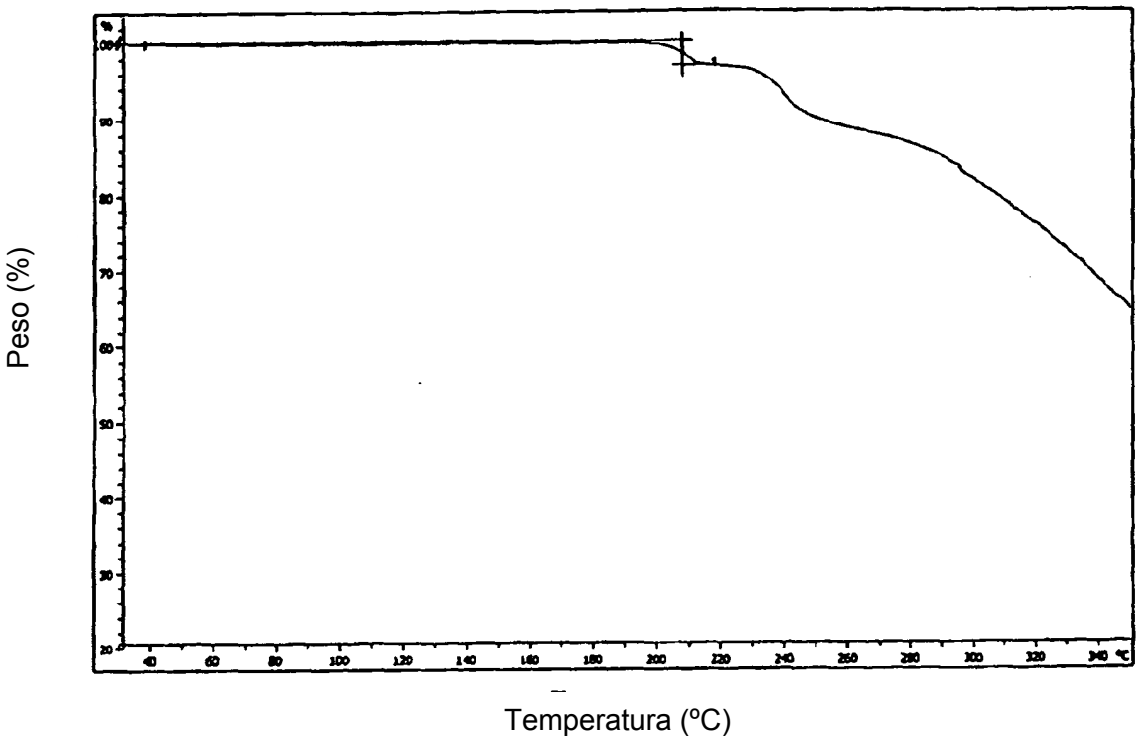



Figura 3: Termograma TGA de la sal heminapadisilato de 5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1*(R)*-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona.