

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 776**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/26** (2006.01)

**A61K 31/4704** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/EP2013/055488**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2013 WO13139712**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13719407 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2828242**

54 Título: **Nuevas formas cristalinas polimórficas del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona como agonista del receptor adrenérgico  $\beta$ 2**

30 Prioridad:

**20.03.2012 EP 12382101**

**10.04.2012 US 201261622266 P**

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

**15.12.2017**

73 Titular/es:

**ALMIRALL S.A. (100.0%)  
Ronda del General Mitre, 151  
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**AMAT MESTRES, GEMMA;  
BALAGUER ARDANUY, ELVIRA;  
CARRERA CARRERA, FRANCESC;  
MARCHUETA HEREU, IOLANDA y  
MOYES VALLS, ENRIQUE**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 646 776 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

Nuevas formas cristalinas polimórficas del heminapadisilato de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona como agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$

5

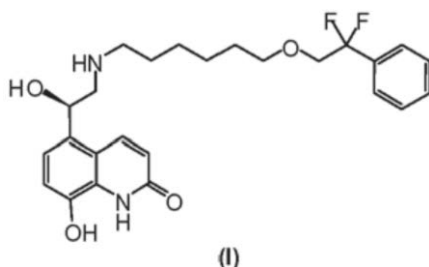
**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina polimórfica de un heminapadisilato de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas formas cristalinas polimórficas, y al uso de las mismas para el tratamiento del asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10

**Antecedentes de la invención**

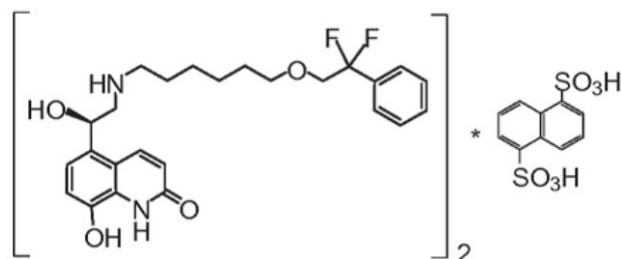
15 La 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Compuesto I) es un potente agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$  descrito por primera vez en el documento WO 2006/122788. Este compuesto tiene la siguiente fórmula química.



20

Se han descrito sales cristalinas del ácido naftaleno-1,5-disulfónico (heminapadisilatos) de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en el documento WO 2008/ 095720. La sal heminapadisilato cristalina del compuesto (I) (denominada "polimorfo de tipo  $\alpha$ " en lo sucesivo en el presente documento) se identifica mediante difracción de rayos X en polvo, el patrón de DSC y el patrón de TGA. Este compuesto tiene la siguiente fórmula química.

25



30

El documento WO 2010/102831 describe un proceso mejorado para la preparación de la sal heminapadisilato del compuesto de fórmula (I). En particular, la sal heminapadisilato se obtiene en una reacción en un solo recipiente sin aislar dicho compuesto de fórmula (I). Una vez que se ha completado el proceso de hidrogenación de la 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino)-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona y que se ha retirado el catalizador de la mezcla de reacción, se añade una solución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidrato en metanol/ácido acético (2:1) a la mezcla de reacción. Este proceso da como resultado la formación del polimorfo de tipo  $\alpha$  descrito en el documento WO 2008 /095720.

35

Este compuesto, como potente agonista del receptor adrenérgico  $\beta_2$ , se administra de forma ventajosa directamente al tracto respiratorio mediante inhalación cuando se usa para tratar trastornos pulmonares o respiratorios. Se han desarrollado varios tipos de dispositivos de inhalación farmacéuticos para administrar agentes terapéuticos mediante inhalación, que incluyen los inhaladores de polvo seco (IPS), los inhaladores de dosis medida (IDM) y los inhaladores nebulizadores.

40

Los inhaladores de polvo seco son dispositivos bien conocidos para la administración de agentes farmacéuticamente activos al tracto respiratorio. Estos son particularmente adecuados cuando se usan para la administración de agentes activos en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, EPOC, enfisema o similares. Debido a que el fármaco actúa directamente sobre el órgano afectado, se deben usar menores cantidades del principio activo.

45

Las formulaciones de polvo seco comprenden normalmente un agente farmacéuticamente activo y un exceso de un

excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La eficacia de un inhalador de polvo seco está relacionada con el grado de depósito del fármaco en los pulmones lo que, a su vez, depende de la formulación del fármaco y del dispositivo que se esté utilizando. Para que pueda llegar a las vías respiratorias inferiores, el fármaco debe ser

5 La dosis de partículas finas (DPF) de un fármaco suministrado a partir de un inhalador de polvo seco es una medida de la cantidad de fármaco con un tamaño de partícula que se puede suministrar eficazmente (es decir, con un diámetro aerodinámico no superior a 5 µm) emitida después de un solo accionamiento del IPS. La fracción de partículas finas (FPF) es el porcentaje (%) de la dosis emitida que representa la DPF. Una FPF elevada es  
10 evidentemente deseable ya que más cantidad del fármaco administrado será capaz de alcanzar los pulmones donde puede ser eficaz y, por tanto, menos cantidad de fármaco será necesaria para alcanzar la dosis óptima del fármaco.

El empleo de un material aditivo para mejorar la fracción de partículas finas (FPF) ha sido ampliamente usado en una formulación de polvo seco. Este se mencionó en primer lugar en una solicitud PCT con n.º WO 87/05213, en la  
15 que se describió la preparación de un excipiente (lactosa) que contiene un lubricante, tal como estearato de magnesio o benzoato sódico.

El documento WO 96/23485 describe la preparación de una formulación de polvo seco que contiene materiales aditivos seleccionados entre aminoácidos, fosfolípidos o tensioactivos a fin de promover la liberación de partículas  
20 pequeñas del principio activo, lo que lleva a un aumento de la fracción de partículas finas (FPF).

El documento US 6 645 466 describe el uso de estearato de magnesio en formulaciones de polvo seco para inhalación con el fin de mejorar la estabilidad de la formulación de polvo seco con respecto a la humedad y, por  
25 tanto, de mantener la FPF cuando la formulación se ensaya a una humedad relativa mayor.

El documento WO 2005/041922 describe el uso de una sal fosfato de metal fisiológicamente aceptable, tal como fosfato dibásico de calcio, en lugar de estearato de magnesio, en formulaciones de polvo seco mejorando de este  
modo la FPF.

El documento WO 2009/061273 describe formulaciones de polvo seco que contienen determinados derivados de ácido ascórbico. Se afirma que la presencia de este material aditivo muestra un buen rendimiento de inhalación al  
30 aumentar la FPF.

Si bien el problema de aumentar la FPF se resuelve aparentemente por medio de la adición de determinados materiales aditivos a la formulación, es bien conocido en la técnica que la adición de ingredientes adicionales a una  
35 formulación farmacéutica conduce a una complejidad mayor en términos del proceso de fabricación. Por ejemplo, se han descrito algunos problemas de mezclado para mezclas ternarias, tales como problemas de aglomeración, segregación o uniformidad del fármaco, especialmente cuando se añade un excipiente fino al fármaco, debido a una menor adhesión a la superficie de las partículas de vehículo más gruesas. Asimismo, pueden ser necesarios  
40 estudios de desarrollo adicionales a fin de conseguir la autorización reglamentaria de un nuevo ingrediente para administración mediante inhalación.

Se ha descubierto sorprendentemente que nuevas formas cristalinas polimórficas de la sal heminapadisilato del compuesto I muestran una fracción de partículas finas (FPF) más elevada que el polimorfo de tipo α convencional, a  
45 la vez que mantienen las propiedades de cristalinidad, no higroscopicidad y estabilidad. El buen rendimiento de inhalación de las nuevas formas cristalinas polimórficas en una formulación de polvo seco se potencia con la presencia de cualquier material aditivo adicional.

### Sumario de la invención

50 La presente invención se refiere a nuevas formas cristalinas polimórficas de la sal heminapadisilato de la 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Compuesto I) y a composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas polimórficas.

55 En particular, la presente invención se refiere a dos formas cristalinas polimórficas de la sal heminapadisilato del Compuesto (I), específicamente la forma anhidrato (denominada "polimorfo de tipo β" en lo sucesivo en el presente documento) y la forma hemihidrato (denominada "polimorfo hidrato" en lo sucesivo en el presente documento).

60 Así pues, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino del heminapadisilato de la 5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el polimorfo cristalino es un polimorfo hidrato y el polimorfo hidrato tiene:

- 65 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 13,3, 16,1 y 19,2 grados 2θ (± 0,1 grados 2θ); y/o  
b) una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una primera endoterminia en el intervalo de

75-120 °C ( $\pm 5$  °C)

y una segunda endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C).

5 La invención proporciona también un polimorfo cristalino del heminapadisilato de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que es un polimorfo de tipo  $\beta$  obtenible mediante secado del polimorfo hidrato tal como se ha definido anteriormente, en el que el polimorfo de tipo  $\beta$  tiene:

- 10 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con un pico a 19,1 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ); y/o  
b) una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C).

15 La invención proporciona también un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que tiene:

- 20 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 19,1, 19,7 y 22,8 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ );  
y  
b) una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una primera endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C).

25 La invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende la sal polimórfica de tipo  $\beta$  de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona también combinaciones que comprenden la sal polimórfica de la invención y uno o más agentes de otros terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

30 La invención proporciona también el polimorfo hidrato o el polimorfo de tipo  $\beta$  tal como se han definido en el presente documento, o una composición farmacéutica que comprende el polimorfo hidrato o el polimorfo de tipo  $\beta$  tal como se han definido en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Breve descripción de las figuras

35 La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención. El eje y representa la intensidad (cuentas). El eje x muestra el ángulo  $2\theta$  (°).

40 La figura 2 muestra el patrón de DSC del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención. El eje y representa la energía (W). El eje x es la temperatura (°C).

La figura 3 muestra el patrón de TGA del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención. El eje y representa el peso (%). El eje x es la temperatura (°C).

45 La figura 4 muestra el patrón de FT-IR del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención. El eje y es la transmitancia (%). El eje x es el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

50 La figura 5 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención. El eje y es la intensidad (cuentas). El eje x muestra el ángulo  $2\theta$  (°).

55 La figura 6 muestra el patrón de DSC del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención. El eje y representa la energía (W). El eje x es la temperatura (°C).

60 La figura 7 muestra el patrón de TGA del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención. El eje y es el peso (%). El eje x es la temperatura (°C).

La figura 8 muestra el patrón de FT-IR del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención. El eje y es la transmitancia (%). El eje x es el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

65 La figura 9 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de muestras de los polimorfos de tipo  $\alpha$ , de tipo  $\beta$  e hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-

hidroxiquinolin-2(1H)-ona. El eje y es la intensidad (cuentas). El eje x muestra el ángulo 2 Theta (°).

### Descripción detallada de la invención

5 Cuando se describen las sales y las composiciones de la invención, los términos siguientes tienen los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario.

10 El término "polimorfismo" se refiere a la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de una especie cristalina distinta. Los polimorfos tienen idéntica estructura química pero con frecuencia propiedades fisicoquímicas bastante diferentes. Los polimorfos incluyen polimorfos enantiotrópicos y polimorfos monotrópicos.

15 El término "amorfo" se refiere a un estado sólido desordenado, que puede aparecer durante la fabricación de la sustancia farmacológica (etapa de cristalización, secado y molienda) o del producto farmacológico (granulación, compresión). El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de un sólido amorfo no exhibe picos agudos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita dicho tratamiento.

20 El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de una enfermedad o afección médica en un paciente humano que incluye:

(a) evitar la aparición de la enfermedad o la afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;

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

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

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

35 La expresión "enfermedad pulmonar o afección asociada a la actividad del receptor adrenérgico  $\beta_2$ " incluye todas las patologías y/o afecciones pulmonares que se sabe ahora, o que se descubrirá en el futuro, que están asociadas a la actividad del receptor adrenérgico  $\beta_2$ . Tales patologías incluyen, si bien no se limitan a las mismas, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema).

El polimorfo de tipo  $\beta$  se puede obtener normalmente mediante secado del polimorfo hidrato de la invención a 105 °C durante 20 horas, preferentemente a vacío.

40 El polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tiene normalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con uno o más picos adicionales a 13,5, 19,7, 20,3, 22,8, 23,8 y 24,2 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más, más preferentemente cuatro.

45 El polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tiene preferentemente un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con uno o más picos adicionales a 10,0, 11,6, 12,7, 13,5, 14,5, 16,1, 19,7, 20,3, 22,0, 22,8, 23,8, 24,2, 25,8, 27,1, 27,7, 29,2 y 39,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más, más preferentemente cuatro o más, más preferentemente cinco o más, más preferentemente diez o más. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

50 Así, es particularmente preferente que el polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tenga un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 10,0, 11,6, 12,7, 13,5, 14,5, 16,1, 19,1, 19,7, 20,3, 22,0, 22,8, 23,8, 24,2, 25,8, 27,1, 27,7, 29,2 y 39,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).

55 También es particularmente preferente que el polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tenga un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 11,6, 14,5, 16,1, 19,1, 20,3, 22,0, 24,2, 27,1 y 29,2 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).

60 Normalmente, el pico a 19,7 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ) es el más intenso para el polimorfo de tipo  $\beta$ . Preferentemente, el pico a 19,7 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ) es al menos un 25 % más intenso que el siguiente pico más intenso.

Preferentemente, el polimorfo de tipo  $\beta$  tiene un pico a 13,5 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Preferentemente, el polimorfo de tipo  $\beta$  no tiene un pico a 13,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Más preferentemente, el polimorfo de tipo  $\beta$  tiene un pico a 13,5 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ) y no tiene un pico a 13,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).

65 El polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tiene normalmente una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) con

## ES 2 646 776 T3

una endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C). La endotermya es un pico agudo. Preferentemente, la endotermya tiene un inicio a 190 °C ( $\pm 0,5$  °C), más preferentemente a 190,2 °C ( $\pm 0,1$  °C). Normalmente, la endotermya tiene un pico a 196 °C ( $\pm 1$  °C). Preferentemente, el pico es a 196 °C ( $\pm 0,5$  °C), más preferentemente a 196,3 °C ( $\pm 0,1$  °C).

- 5 El polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tiene normalmente un espectro de infrarrojo con bandas de absorción a 1650, 1185, 1031, y 764  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ).

10 El polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tiene preferentemente un espectro de infrarrojo con una o más bandas de absorción adicionales a 1451, 1273, 834, y 698  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

15 El polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tiene más preferentemente un espectro de infrarrojo con una o más bandas de absorción adicionales a 3396, 3126, 2915, 2850, 1608, 1556, 1496, 1451, 1411, 1363, 1332, 1273, 1241, 1125, 1099, 1047, 1003, 977, 937, 897, 853, 834, 820, 805, 794, 777, 734, 698 y 663  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ). Preferentemente se observan cinco o más de tales picos, más preferentemente diez o más, más preferentemente quince o más, más preferentemente veinte o más, más preferentemente veinticinco o más. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

20 Así, es particularmente preferente que el polimorfo de tipo  $\beta$  de la invención tenga un espectro de infrarrojo con bandas de absorción a 3396, 3126, 2915, 2850, 1650, 1608, 1556, 1496, 1451, 1411, 1363, 1332, 1273, 1241, 1185, 1125, 1099, 1047, 1031, 1003, 977, 937, 897, 853, 834, 820, 805, 794, 777, 764, 734, 698 y 663  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ).

Lo más preferente es que el polimorfo de tipo  $\beta$  proporcione:

- 25 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 1, y/o  
b) un patrón de DSC sustancialmente de acuerdo con la figura 2, y/o  
c) un espectro de infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura 4.

El polimorfo hidrato es un hemihidrato.

30 El polimorfo hidrato se puede obtener normalmente mediante:

- 35 a) adición de una solución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidrato en metanol/ácido acético (2:1) a una solución de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en metanol/ácido acético (1:1),  
b) agitación de la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos, dejando que la mezcla de reacción se enfríe hasta 20-25 °C, y agitando después a temperatura ambiente, preferentemente 20-25 °C, durante 20 horas.  
c) aislamiento, filtración y lavado con metanol y secado, preferentemente a vacío, a 50 °C.

40 El polimorfo hidrato tiene normalmente un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con uno o más picos adicionales a 12,7, 19,6, 20,2, 22,7, 23,1, 24,2 y 27,7 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más, más preferentemente cuatro o más. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

45 El polimorfo hidrato de la invención tiene preferentemente un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con uno o más picos adicionales a 9,9, 11,5, 12,7, 14,4, 15,2, 19,6, 20,2, 21,9, 22,7, 23,1, 24,2, 25,6, 26,98, 27,6, 28,9, 30,5, 31,7, 33,4 y 37,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos, más preferentemente tres o más, más preferentemente cuatro o más, más preferentemente cinco o más, más preferentemente diez o más, más preferentemente quince o más. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

50 Así, es particularmente preferente que el polimorfo hidrato tenga un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 9,9, 11,5, 12,7, 13,3, 14,4, 15,2, 16,1, 16,7, 19,2, 19,6, 20,2, 21,9, 22,7, 23,1, 24,2, 25,6, 27,0, 27,6, 28,9, 30,5, 31,7, 33,4 y 37,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).

55 También es particularmente preferente que el polimorfo hidrato tenga un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 11,5, 13,3, 14,4, 16,1, 16,7, 19,2, 20,2, 21,9, 23,1, 24,2, 25,6, 27,0, 28,9, 30,5, 31,7, 33,4 y 37,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).

60 Normalmente, el pico a 19,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ) es el más intenso para el polimorfo hidrato. Preferentemente, el pico a 19,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ) es al menos un 10 % más intenso que el siguiente pico más intenso.

65 Preferentemente, el polimorfo hidrato tiene un pico a 13,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Preferentemente, el polimorfo hidrato no tiene un pico a 13,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ). Más preferentemente, el polimorfo hidrato tiene un pico a 13,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ) y no tiene un pico a 13,6 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).

## ES 2 646 776 T3

El polimorfo hidrato tiene normalmente una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una primera endotermia en el intervalo de 75-120 °C ( $\pm 5$  °C) y una segunda endotermia con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C).

5 La primera endotermia del polimorfo hidrato es una endotermia ancha. Esta tiene preferentemente un inicio a 73 °C ( $\pm 1$  °C). La primera endotermia tiene preferentemente un pico a 95 °C ( $\pm 1$  °C).

La segunda endotermia del polimorfo hidrato es una endotermia aguda. Preferentemente, la segunda endotermia tiene un inicio a 190 °C ( $\pm 0,5$  °C), más preferentemente a 190,4 °C ( $\pm 0,1$  °C). Normalmente, la endotermia tiene un pico a 196 °C ( $\pm 1$  °C). Preferentemente, el pico es a 196 °C ( $\pm 0,5$  °C), más preferentemente a 196,3 °C ( $\pm 0,1$  °C).

10 El polimorfo hidrato tiene normalmente un espectro de infrarrojo con bandas de absorción a 1637, 1185, 1030, y 776  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ).

15 El polimorfo hidrato tiene preferentemente un espectro de infrarrojo con una o más bandas de absorción adicionales a 1456, 1271 y 819  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ). Preferentemente se observan dos o más de tales picos. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

20 El polimorfo hidrato tiene más preferentemente un espectro de infrarrojo con una o más bandas de absorción adicionales a 3396, 3342, 3129, 2914, 1610, 1563, 1496, 1456, 1411, 1368, 1311, 1290, 1271, 1244, 1192, 1155, 1152, 1123, 1100, 1048, 1008, 976, 936, 897, 853, 819, 807, 794, 735, 725, 691, 685 y 662  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ). Preferentemente se observan cinco o más de tales picos, más preferentemente diez o más, más preferentemente quince o más, más preferentemente veinte o más, más preferentemente veinticinco o más. Lo más preferente es que se observen todos estos picos.

25 Así, es particularmente preferente que el polimorfo hidrato tenga un espectro de infrarrojo con bandas de absorción a 3396, 3342, 3129, 2914, 1637, 1610, 1563, 1496, 1456, 1411, 1368, 1311, 1290, 1271, 1244, 1192, 1185, 1155, 1152, 1123, 1100, 1048, 1030, 1008, 976, 936, 897, 853, 819, 807, 794, 776, 735, 725, 691, 685 y 662  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 1$   $\text{cm}^{-1}$ ).

30 Lo más preferente es que el polimorfo hidrato proporcione:

- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura 5, y/o
- b) un patrón de DSC sustancialmente de acuerdo con la figura 6, y/o
- c) un espectro de infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura 8.

35 Normalmente el polimorfo de tipo  $\beta$  comienza a descomponerse a 200 °C ( $\pm 5$  °C, preferentemente  $\pm 2$  °C) tal como se ha medido mediante análisis termogravimétrico. Normalmente, el polimorfo hidrato comienza a descomponerse a 200 °C ( $\pm 5$  °C, preferentemente  $\pm 2$  °C) tal como se ha medido mediante análisis termogravimétrico. El inicio de la descomposición se puede identificar por una reducción del peso de la muestra del polimorfo, tal como se describe en los ejemplos. El análisis termogravimétrico (TGA) se puede llevar a cabo usando cualquier aparato y técnica adecuados. Normalmente, se usa un dispositivo TGA-SDTA-851 Mettler-Toledo, preferentemente tal como se describe más adelante en los ejemplos.

45 El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se puede llevar a cabo usando cualquier aparato y técnica adecuados. Normalmente, el análisis XRPD se lleva a cabo en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker, modelo D2 Phaser, con una fuente de rayos X de Cu, preferentemente tal como se describe más adelante en los ejemplos.

50 El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se puede llevar a cabo usando cualquier aparato y técnica adecuados. Normalmente, el análisis de DSC se lleva a cabo usando un dispositivo DSC-821 Mettler-Toledo, preferentemente tal como se describe más adelante en los ejemplos.

55 El análisis de espectroscopía infrarroja se puede llevar a cabo usando cualquier aparato y técnica adecuados. Normalmente, el análisis mediante infrarrojos se lleva a cabo usando un espectrómetro FT-IR Nicolet 710, preferentemente tal como se describe más adelante en los ejemplos.

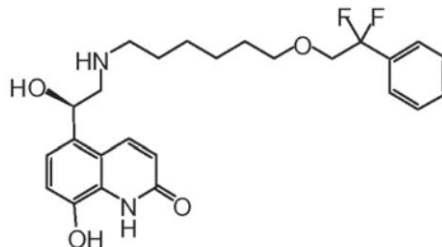
60 La presente invención engloba el polimorfo de tipo  $\beta$  aislado en forma pura, o en una forma sustancialmente pura, o mezclado con otros polimorfos seleccionados entre el polimorfo hidrato y el polimorfo de tipo  $\alpha$  conocido que se divulga en el documento WO 2008/ 095720. El polimorfo de tipo  $\beta$  se aísla preferentemente en forma pura, o en una forma sustancialmente pura. Así, preferentemente la forma cristalina consiste, o consiste esencialmente, en el polimorfo de tipo  $\beta$ . El polimorfo de tipo  $\alpha$  preferentemente no está presente.

65 También se describe en el presente documento el polimorfo hidrato aislado en forma pura, o en una forma sustancialmente pura, o mezclado con otros polimorfos seleccionados entre el polimorfo de tipo  $\beta$  y el polimorfo de tipo  $\alpha$  conocido que se divulga en el documento WO 2008/ 095720. El polimorfo hidrato se aísla preferentemente en forma pura, o en una forma sustancialmente pura. Así, preferentemente la forma cristalina consiste, o consiste

esencialmente, en el polimorfo hidrato. El polimorfo de tipo  $\alpha$  preferentemente no está presente.

Para evitar cualquier duda, el término "compuesto I" se refiere a la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en forma de base libre y que tiene la siguiente estructura química:

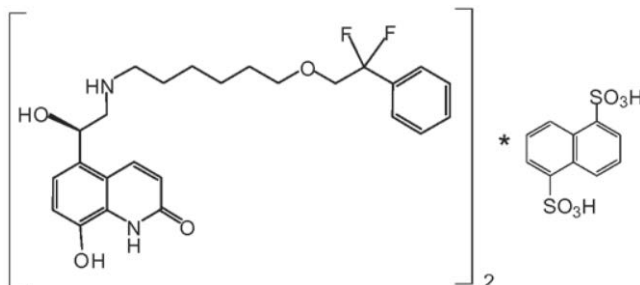
5



(I)

El término "sal heminapadisilato del compuesto (I)" se refiere al heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que tiene la siguiente estructura química:

10



El término "polimorfo cristalino de tipo  $\alpha$ " o "polimorfo de tipo  $\alpha$ " se refiere a la sal heminapadisilato del compuesto (I) tal como se ha descrito y caracterizado en las solicitudes de patente internacional publicadas con los números WO 2008/095720 y WO 2010/102831.

15

La invención engloba también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

La invención engloba también una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo cristalino hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

Las formas polimórficas de la invención son estables y, por tanto, conservan su estructura polimórfica durante la formación o la preparación de la composición farmacéutica.

Generalmente se emplea el vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido o un alcohol de azúcar, tal como lactosa, manitol o glucosa. Preferentemente, la lactosa usada como vehículo en la presente invención es una alfa lactosa monohidrato cristalina. Se pueden usar como vehículo materiales de lactosa adecuados disponibles en el mercado. Ejemplos de tal lactosa se pueden adquirir en DMV International (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003 o una mezcla de las mismas), Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Inhalac 120, Inhalac 230, Capsulac 60 INH, Sorbolac 400, o una mezcla de las mismas), y Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300 y Lactohale 100-300, o una mezcla de las mismas).

35

En otra realización, el vehículo usado puede estar en forma de una mezcla de diferentes tipos de vehículo que tienen diferentes tamaños de partícula. Por ejemplo, una mezcla de un vehículo fino y un vehículo grueso puede estar presente en la formulación, en la que el tamaño de partícula promedio del vehículo fino es menor que el tamaño de partícula promedio del vehículo grueso. Preferentemente el vehículo fino puede tener un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 1 - 50  $\mu\text{m}$ , preferentemente 2 - 20  $\mu\text{m}$ , más preferentemente, 5 - 15  $\mu\text{m}$ . El vehículo grueso puede tener un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 20 - 1000  $\mu\text{m}$ , preferentemente 50-500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 90-400  $\mu\text{m}$ , siendo lo más preferente 150-300  $\mu\text{m}$ . El contenido de vehículo fino con respecto al de vehículo grueso puede variar de un 1 % a un 10 %, preferentemente de un 3 % a un 6 %, por ejemplo, un 5 %, en peso del vehículo grueso total.

45

En una realización, las partículas de lactosa para su uso en las formulaciones de la invención es una mezcla de una lactosa gruesa que tiene un d10 de 90 - 160  $\mu\text{m}$ , un d50 de 170 - 270  $\mu\text{m}$ , y un d90 de 290 - 400  $\mu\text{m}$  y una lactosa fina que tiene un d10 de 2 - 4  $\mu\text{m}$ , un d50 de 7 - 10  $\mu\text{m}$ , y un d90 de 15 - 24  $\mu\text{m}$ .



La proporción en peso entre las partículas de lactosa y el principio activo de la presente invención dependerá del dispositivo de inhalación utilizado, aunque normalmente es, por ejemplo, de 800:1 a 40 000:1, por ejemplo de 1600:1 a 20 000:1, por ejemplo, 3000-8000:1.

- 5 En una realización preferente, el principio activo de la presente invención se administra en forma de una formulación de polvo seco mezclada con lactosa, en una proporción en peso del principio activo respecto a la lactosa de 1:20 000 a 1:1600, en la que las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula promedio de 1,5 a 5 µm de diámetro, por ejemplo, inferior a 3 µm de diámetro, y las partículas de lactosa tienen un d10 de 90 - 160 µm, un d50 de 170 - 270 µm, y un d90 de 290 - 400 µm. Dichas partículas de lactosa se mezclan opcionalmente con una  
10 lactosa fina que tiene un tamaño de partícula d10 de 2 - 4 µm, un d50 de 7 - 10 µm, y un d90 de 15 - 24 µm. □

- Preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención se formula para administración por inhalación. Además es preferente que la composición farmacéutica no contenga un material aditivo para mejorar la fracción de partículas finas (FPF). Así, la composición farmacéutica preferentemente comprende menos de un 5 %  
15 en peso de dicho material aditivo, más preferentemente menos de un 1 % en peso, más preferentemente menos de un 0,1 % en peso, siendo lo más preferente menos de un 0,01 % en peso. Así, lo más preferente es que dicho material aditivo esté ausente o sustancialmente ausente de la composición farmacéutica.

- Los materiales aditivos para mejorar la fracción de partículas finas (FPF) son bien conocidos por los expertos en la materia. Se describen materiales aditivos adecuados en los documentos WO 87/05213, WO 96/23485, US  
20 6 645 466, WO 2005/041922 y WO 2009/061273. Así, el material aditivo es normalmente un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio o benzoato sódico), un aminoácido, un fosfolípido, un tensioactivo, un fosfato de metal (tal como fosfato dibásico de calcio) o un derivado de ácido ascórbico.

- 25 En una realización de la presente invención la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos. Preferentemente los otros agentes terapéuticos se seleccionan entre un corticosteroide, un agente anticolinérgico y un inhibidor de la PDE4.

- Los polimorfos cristalinos de tipo β e hidrato de la presente invención tal como se han definido anteriormente en el presente documento se pueden combinar también con uno o más de otros agentes terapéuticos, en particular uno o  
30 más fármacos seleccionados entre el grupo que consiste en corticoesteroides, agentes anticolinérgicos e inhibidores de la PDE4.

### 35 Procedimientos generales de síntesis

- Los polimorfos cristalinos de tipo β e hidrato divulgados en el presente documento se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos en el presente documento, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que donde se dan condiciones de proceso (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones  
40 molares de los reactantes, disolventes, presiones, etc.) normales o preferentes, también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o el disolvente particulares usados, aunque dichas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia mediante procedimientos de optimización habituales.

- Los procesos para preparar las formas cristalinas polimórficas divulgadas en el presente documento se ilustran mediante los procedimientos que se dan más adelante.  
45

- Las sales cristalinas divulgadas en el presente documento se pueden sintetizar a partir de la 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y del ácido naftaleno-1,5-disulfónico (también conocido como ácido de Armstrong) o de su forma tetrahidrato. Tanto el ácido naftaleno-1,5-disulfónico como su tetrahidrato están disponibles en el mercado y se pueden adquirir, por ejemplo, en Aldrich.  
50

### Ejemplos

- General.** Los reactivos, materiales de partida y disolventes fueron adquiridos a proveedores comerciales y usados tal como se recibieron.  
55

#### Ejemplo 1

- Heminapadisilato de I a 5 -(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato cristalino (el Polimorfo cristalino hidrato).**  
60

- A una solución de 13,9 g de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona como base libre en 304 ml de metanol y 304 ml de ácido acético se añadió lentamente una solución de 6,0 g de ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidrato en 52 ml de metanol/ácido acético (1:1). A continuación, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura de reflujo y después se enfrió lentamente hasta 20/25 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 horas más. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se lavó con metanol y  
65

se secó a vacío a 50 °C. (Rendimiento: 91 % del polimorfo hidrato).

**Ejemplo 2**

5 **Heminapadisilato de I a 5 -(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona cristalino (el polimorfo cristalino de tipo β).**

El Polimorfo cristalino hidrato preparado en el Ejemplo 1 se secó a 105 °C a vacío durante 24 horas para dar la forma anhidra tipo β (rendimiento del 99,8 %).

10 **Ejemplo 3**

**Composición de inhalación farmacéutica que comprende una sal polimórfica del compuesto (I) y un vehículo.**

15 El proceso para la fabricación de la composición farmacéutica que comprende una sal polimórfica del compuesto (I) (tipo α, tipo β o hidrato) y un vehículo es tal como sigue:

- 20 1. Se mezcló un 20 % en peso de lactosa usada como vehículo con un polimorfo (tipo α, tipo β o hidrato). La mezcla resultante se tamizó y se mezcló de nuevo.  
 2. El 80 % en peso restante de lactosa se tamizó y se añadió a la mezcla de la etapa 1. El conjunto se mezcló, se tamizó y se volvió a mezclar, dando como resultado la mezcla de polvo para inhalación final.

25 Cuando se usan dos tipos diferentes de lactosa, por ejemplo una lactosa gruesa y una lactosa fina tal como se han definido anteriormente, estos tipos de lactosa se incorporan y se mezclan previamente antes de añadir la sal polimórfica de la invención tal como se ha descrito anteriormente.

30 El ensayo para evaluar la aerodinámica de las partículas finas (DPF < 5 μm) de la composición de polvo para inhalación se lleva a cabo en combinación con el inhalador Genuair®. La fracción de partículas finas de las tres formulaciones se calculó sobre la base de los principios de la evaluación aerodinámica de partículas finas de acuerdo con la actual Farmacopea europea (Ph. Eur. Capítulo 2.9.18) y la USP <601> mediante un análisis de impacto aerodinámico usando un impactador en cascada Anderson (ACI) modificado, con una configuración de 60 l/min que incluye un pre-separador, etapa -1, -0, y etapa 1-7 (etapa filtro). El contenido del principio activo en cada etapa del impactador se determina mediante HPLC.

35 La dosis de partículas finas (DPF < 5 μm) se calcula basándose en la Ph. Eur. capítulo 2.9.18 y la USP <601> mediante interpolación punto a punto por dosis. La interpolación lineal punto a punto se efectúa entre las etapas con un diámetro de corte eficaz correspondiente que incluye la marca de 5 μm.

40 Para obtener la dosis de partículas finas, se determina el valor porcentual acumulado (valor y) en el que la línea de la gráfica de datos cruza la marca de 5 μm. El porcentaje acumulado encontrado se debe multiplicar por la suma de la masa del principio activo por dosis de la etapa -1 - etapa 7 (filtro) a fin de obtener la dosis de partículas finas, < 5 μm, en μg. □

$$DPF [\mu g] = y_{DPF} \cdot F/100\%$$

45 DPF = dosis de partículas finas < 5 μm del principio activo por dosis [μg].

y<sub>DPF</sub> = valor y del porcentaje acumulado de masa a un tamaño de partícula de 5 μm evaluado por interpolación lineal punto a punto [%].

50 F = suma de masa en etapa -1 - etapa 7 (filtro) por dosis [μg]. □□□

La fracción de partículas finas (FPF) es el porcentaje de la dosis emitida que está representada por la dosis de partículas finas y que se calcula tal como sigue:

$$FPF [\%] = (DPF [\mu g] / \text{Suma total } [\mu g]) * 100$$

55 Suma total = la cantidad de sustancia farmacológica en el impactador respectivo (adaptador-filtro).

Los resultados de la FPF se muestran en la siguiente tabla 1:

Tabla 1.

Formulación	FPF (%)
Ejemplo comparativo (polimorfo de tipo $\alpha$ divulgado en WO 2008/095720)	42,2
Polimorfo de tipo $\beta$	49,3
Polimorfo hidrato	49,8

Como se puede observar en la tabla, la fracción de partículas finas aumentó en aproximadamente un 17 % en comparación con el ejemplo comparativo (polimorfo  $\alpha$ ). El incremento de la FPF se mejora sin la adición de ningún material aditivo. Este descubrimiento da lugar a una fabricación mucho más sencilla de la formulación de polvo seco y permite que una mayor proporción del fármaco administrado llegue a los pulmones. Esto da como resultado que sea necesaria una menor cantidad de fármaco para conseguir la dosis óptima del fármaco y, por tanto, se obtiene un mejor rendimiento de inhalación para su uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

## 10 DATOS DE CARACTERIZACIÓN

Se generaron los siguientes datos de caracterización para ambas formas cristalinas polimórficas de tipo  $\beta$  e hidrato (ejemplo 1 y ejemplo 2, respectivamente).

### 15 Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se llevó a cabo en un difractómetro de rayos X en polvo Brucker, modelo D2 Phaser con una fuente de rayos X de Cu. El método se lleva a cabo de 5 a 40 grados 2-Theta con un tamaño de paso de 0,01 grados 2-Theta y un tiempo de captura de 0,4 segundos en cada paso usando un detector Lynxeye.

#### ***Polimorfo cristalino de tipo $\beta$***

El patrón de XRPD del polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  se muestra en la figura 1 y un resumen de los ángulos e intensidades relativas del XRPD se dan en la tabla 2. Las intensidades relativas se expresan como S = fuerte, M = media, W = débil, VS = muy fuerte y VW = muy débil.

Tabla 2.

Ángulo de difracción ( $^{\circ}$ 2 $\theta$ )	valor d	Intensidad relativa (%)
9,95	8,89	W
11,56	7,65	W
12,65	6,99	W
13,48	6,56	M
14,47	6,12	W
16,06	5,51	W
19,09	4,65	S
19,69	4,51	VS
20,25	4,38	M
21,97	4,04	VW
22,82	3,89	S
23,83	3,73	M
24,23	3,67	M
25,77	3,45	W
27,05	3,29	W
27,67	3,22	W
29,17	3,06	VW
39,39	2,29	VW

**Polimorfo cristalino hidrato**

El patrón de XRPD del polimorfo cristalino hidrato se muestra en la figura 5 y un resumen de los ángulos e intensidades relativas del XRPD se dan en la tabla 3. Las intensidades relativas se expresan como S = fuerte, M = media, W = débil, VS = muy fuerte y VW = muy débil.

Tabla 3.

Ángulo de difracción (° 2θ)	valor d	Intensidad relativa
9,94	8,89	W
11,51	7,68	W
12,74	6,95	M
13,34	6,63	S
14,37	6,16	VW
15,20	5,82	VW
16,07	5,51	S
16,68	5,31	VW
19,17	4,63	S
19,63	4,52	VS
20,24	4,38	M
21,94	4,05	W
22,72	3,91	M
23,12	3,84	M
24,21	3,67	M
25,59	3,48	W
26,98	3,30	W
27,63	3,23	M
28,94	3,08	W
30,47	2,93	VW
31,67	2,82	VW
33,35	2,68	VW
36,54		VW
37,04	2,42	VW

La figura 9 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de muestras de polimorfos de tipo  $\alpha$ , de tipo  $\beta$  e hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona. Como puede observarse en esta figura, los 3 tipos de polimorfos se pueden identificar inequívocamente, permitiendo de este modo diferenciar fácilmente unos de otros.

Un resumen de los ángulos e intensidades relativas del XRPD para el polimorfo de tipo  $\alpha$  se dan en la tabla 5. Las intensidades relativas se expresan como S = fuerte, M = media, W = débil, VS = muy fuerte y VW = muy débil.

Tabla 5.

Ángulo de difracción (° 2θ)	valor d	Intensidad relativa (%)
9,16	9,65	W
9,95	8,89	W
10,75	8,22	W
12,55	7,04	M

Ángulo de difracción (° 2θ)	valor d	Intensidad relativa (%)
13,60	6,50	S
14,95	5,92	M
15,31	5,78	M
18,45	4,81	S
19,56	4,53	VS
19,91	4,46	M
20,55	4,32	M
21,47	4,13	M
22,72	3,91	M
23,85	3,73	M
25,86	3,44	W
27,81	3,21	W
28,26	3,15	VW
31,95	2,79	VW
39,27	2,29	VW

#### **Calorimetría diferencial de barrido (DSC)**

5 El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se obtuvo usando un dispositivo DSC-821 Mettler-Toledo, número de serie 5117423874. Las muestras se pesaron en un recipiente de aluminio, se colocó una tapa de aluminio encima de la muestra y se comprimió con una varilla de bronce. Las muestras se equilibraron a 25 °C y se calentaron a 10 °C / min hasta 300 °C. El instrumento se calibró usando patrones de indio y zinc.

#### ***Polimorfo cristalino de tipo β***

10 La figura 2 muestra un patrón de DSC del polimorfo de tipo β. La muestra exhibe una endotermia con un inicio a aproximadamente 190 °C y no hay cambios antes de su descomposición. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo. □

#### ***Polimorfo hidrato forma cristalina***

15 La figura 5 muestra un patrón de DSC del polimorfo hidrato. La muestra exhibe una endotermia ancha en el intervalo de 75-120 °C debido a la pérdida de agua. La segunda endotermia con un inicio a aproximadamente 190 °C corresponde a la descomposición.

#### **Análisis termogravimétrico.**

20 El análisis termogravimétrico (TGA) se obtuvo usando un dispositivo TGA-SDTA-851 Mettler-Toledo, número de serie 5118408555. Las muestras se colocaron en un recipiente de aluminio tarado y después se depositaron en un crisol de platino. Las muestras se calentaron desde 30 °C a una velocidad de 10 °C / min hasta 350 °C. El instrumento se calibró usando patrones de indio y aluminio.

#### ***Polimorfo de tipo β forma cristalina***

30 La figura 3 muestra un patrón de TGA del polimorfo de tipo β. La muestra no exhibe pérdidas de peso antes de la descomposición a aproximadamente 200 °C.

#### ***Polimorfo hidrato forma cristalina***

35 La figura 6 muestra un patrón de TGA del polimorfo hidrato. La muestra exhibe una pérdida de peso de aproximadamente un 1,3 % a 100 °C debido a la deshidratación (que corresponde a 1/2 molécula de agua). Por último, la muestra comienza a perder peso a aproximadamente 200 °C debido a la descomposición.

**Espectro de infrarrojo**

El espectro de infrarrojo se obtuvo usando un espectrómetro FT-IR Nicolet 710 a  $2\text{ cm}^{-1}$ . Los datos se digitalizaron a  $1\text{ cm}^{-1}$ .

5

***Polimorfo de tipo  $\beta$  forma cristalina***

La figura 4 muestra un espectro de IR del polimorfo de tipo  $\beta$ . Las posiciones de los picos son las siguientes: 3396, 3126, 2915, 2850, 1650, 1608, 1556, 1496, 1451, 1411, 1363, 1332, 1273, 1241, 1185, 1125, 1099, 1047, 1031, 1003, 977, 937, 897, 853, 834, 820, 805, 794, 777, 764, 734, 698 y  $663\text{ cm}^{-1}$ .

10

***Polimorfo hidrato forma cristalina***

La figura 8 muestra un espectro de IR del polimorfo hidrato. Las posiciones de los picos son las siguientes: 3396, 3342, 3129, 2914, 1637, 1610, 1563, 1496, 1456, 1411, 1368, 1311, 1290, 1271, 1244, 1192, 1185, 1155, 1152, 1123, 1100, 1048, 1030, 1008, 976, 936, 897, 853, 819, 807, 794, 776, 735, 725, 691, 685 y  $662\text{ cm}^{-1}$ .

15

**Composiciones farmacéuticas**

20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo de tipo  $\beta$ , en una forma pura o mezclado con los polimorfos hidrato y/o de tipo  $\alpha$ , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un polimorfo hidrato, en una forma pura o mezclado con los polimorfos de tipo  $\alpha$  y/o de tipo  $\beta$ , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio o principios activos con el vehículo. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos o ambos y, a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

35 Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón mediante inhalación se pueden presentar, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina o en blísteres, por ejemplo, de un papel de aluminio laminado, para su uso en un inhalador o insufador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla en polvo para inhalación del polimorfo de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Es preferente el uso de lactosa.

40 Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre  $1\text{ }\mu\text{g}$  y  $150\text{ }\mu\text{g}$  de cada principio terapéuticamente activo. De modo alternativo, el principio o principios activos se pueden presentar sin excipientes.

45 El envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación se puede medir previamente o en el momento de su uso. Así pues, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: (a) de una sola dosis, (b) de dosis unitarias múltiples y (c) dispositivos de dosis múltiples. □□

50 Para inhaladores del primer tipo, las dosis individuales son pesadas por el fabricante en pequeños envases, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Se debe tomar una cápsula de una caja o envase separado e insertarla en un área receptáculo del inhalador. A continuación, la cápsula se debe abrir o perforar con agujas o cuchillas cortantes a fin de dejar que parte de la corriente del aire de inspiración pase a través de la cápsula arrastrando o descargando el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, se debe retirar la cápsula vacía del inhalador de nuevo. Normalmente, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede resultar difícil y engorrosa para algunos pacientes.

60 Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos para inhalación son: (a) mala protección frente a la captación de humedad del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o la perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o hendiduras, y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para una serie de inhaladores de cápsula, se ha comunicado una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al., 1997).

65 Algunos inhaladores de cápsula tienen una recámara desde la que se pueden transferir las cápsulas individuales a una cámara receptora, en la que tiene lugar la perforación y el vaciado, tal como se ha descrito en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula han sustituido las recámaras por cámaras de cápsulas que pueden estar conectadas con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, 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 disponibles un número limitado de dosis unitarias sobre un disco o sobre una tira.

5 Los inhaladores de blíster proporcionan al medicamento mejor protección frente a la humedad que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta así como el papel de aluminio del blíster, o despegando el papel de aluminio de la cubierta. Cuando se usa una tira de blísteres en lugar de un disco, se puede aumentar el número de dosis, si bien el inconveniente para el paciente es sustituir la tira vacía. Por consiguiente, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, que incluye la técnica usada para mover la tira y abrir las cavidades del blíster. Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades  
10 medidas previamente de la formulación en polvo. Estos consisten en un envase relativamente grande y un principio de medición de la dosis que puede ser accionado por el paciente. El envase contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente de la masa del polvo mediante desplazamiento volumétrico. Existen diversos elementos para medir la dosis, que incluyen membranas rotatorias (por ejemplo, el documento EP 0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, los  
15 documentos EP 0166294; GB 2165159 y el documento WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que deben ser rellenadas con polvo desde el envase. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen placas deslizantes de medida (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con un rebaje local o circunferencial para desplazar un determinado volumen de polvo desde el envase a una cámara suministradora o un conducto de aire (por ejemplo, los documentos EP  
20 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o placas deslizantes de medida, tales como el Genuair® (conocido previamente como Novolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patente con números WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008027.

25 La medición de la dosis reproducible es una de las principales preocupaciones para los dispositivos inhaladores de dosis múltiples. La formulación en polvo tiene que presentar propiedades de flujo buenas y estables, ya que el llenado de las cubetas o cavidades dosificadoras está influido principalmente por la fuerza de la gravedad. Para inhaladores de una sola dosis y de dosis unitarias múltiples recargados, la exactitud y reproducibilidad de la medición de la dosis puede ser garantizadas por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número de dosis mucho mayor, mientras que el número de manipulaciones para preparar una  
30 dosis es generalmente menor.

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos de dosis múltiples está con frecuencia directamente al otro lado de la cavidad de dosificación, y debido a que los sistemas medición de dosis de los inhaladores de dosis múltiples, que son macizos y rígidos, no pueden ser agitados por esta corriente de aire de  
35 inspiración, la masa en polvo es arrastrada simplemente desde la cavidad y casi no se produce desaglomeración durante la descarga.

Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, se deben minimizar la adherencia del polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y los medios de  
40 desaglomeración, y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin que afecte a las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen envases para el fármaco desechables que pueden ser sustituidos después de haber extraído el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con envases para el fármaco desechables, son incluso  
45 más estrictos los requisitos para evitar la acumulación del fármaco.

Además de las aplicaciones mediante inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan con gases propulsores o los denominados atomizadores, por medio de los  
50 cuales se pueden pulverizar soluciones de las sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se forme una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede prescindir completamente del uso de gases propulsores. Tal atomizador es el Respimat® que se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patente PCT con números WO 91/14468 y WO 97/12687, haciendo referencia al contenido de las mismas en el presente documento.

55 Los medicamentos para administración mediante inhalación poseen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño óptimo de partícula para su inhalación en el sistema bronquial es habitualmente de 1-10 µm, preferentemente 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 µm generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del principio activo recién producido por medios convencionales, por  
60 ejemplo mediante micronización. Se puede separar la fracción deseada mediante tamización o clasificación con aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

Además de las aplicaciones mediante inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar también en aerosoles que funcionan con gases propulsores o los denominados atomizadores, por medio  
65 de los cuales se pueden pulverizar soluciones de las sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se forme una niebla de partículas inhalables. Tales atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos

WO 91/14468 y WO 97/12687.

Conseguir una alta reproducibilidad de la dosis con polvos micronizados es difícil debido a su mala fluidez y a su extremada tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan en el tracto respiratorio. Así, se emplea generalmente un excipiente tal como la lactosa o la glucosa. En la presente invención el tamaño de partícula del excipiente será generalmente mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente es lactosa esta estará presente normalmente en forma de lactosa molida, preferentemente alfa lactosa hemihidrato cristalina. Las composiciones para aerosol presurizadas se introducirán generalmente en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los botes pueden estar revestidos opcionalmente con un material plástico, por ejemplo un polímero fluorocarbonado, tal como se ha descrito en el documento WO 96/32150. Los botes estarán provistos de un accionador adaptado para la administración bucal.

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

La cantidad de cada principio activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del principio activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando.

Los principios activos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, suficiente para conseguir la actividad deseada. Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día, siendo lo más preferente una vez al día.

Ejemplos específicos de inhibidores adecuados de la PDE4 que se pueden combinar con agonistas  $\beta$ 2 son dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tiplukast, tofomilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, revamilast, ronomilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), 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 (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida (D-4418), clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroxiometil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil-piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-(3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il)-3-fluorobifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, MK-0873, CDC-801, GSK-356278, TA-7906, CP-80633, RPL-554, NIK-616, GPD-1116, D4396, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, 5(S)-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (*Eur Respir J* 2003, 22 (Supl. 45): *Abst* 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT con números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693, WO 2005/123692, y WO 2010/069504.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con agonistas  $\beta$ 2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, acetato de dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, flucinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RS-85095, CGP-13774, GW-250495, deltacortisona, NO-Prednisolona, NO-Budesonida, dicloacetato de etiprednol, QAE-397, 7beta-OH-EPIA, RPR-106541, propionato de deprodonona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11-beta-hidroxi-17-alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, des-isobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona, propionato de clobetasol.

Ejemplos específicos de antagonistas adecuados de M3 (anticolinérgicos) que se pueden combinar con agonistas  $\beta$ 2 son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, zamifenacina, revatropato, espatropato, bromuro de darotropio, CI-923, NPC-14695, BEA-2108, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (en particular sales de aclidinio, más preferentemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales del éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ílico de 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-il-metil)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-piperidil]-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-(ciclohexilmetil)-piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilínico de ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), yoduro de 3(R)-[4,4-bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-[2-oxo-2-(3-tienil)etil]pirrolidinio, trifluoroacetato de N-[1-(3-hidroxibencil)-1-metilpiperidinio-3(S)-il]-N-[N-[4-(isopropoxicarbonil)fenil]-carbamoil]-L-tirosinamida, 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, yoduro de 3(R)-[4,4-bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-feniletil)pirrolidinio, bromuro de trans-4-[2-[hidroxi-2,2-(ditien-2-il)acetoxi]-1-metil-1-(2-fenoxietil)piperidinio de Novartis (412682), sales de 7-(2,2-difenilpropionilo)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, sales de éster de ácido 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico con 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales son preferentes los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Una composición farmacéutica particularmente preferente de acuerdo con la invención comprende una forma cristalina polimórfica tal como se ha definido anteriormente y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el 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-azoniabicyclo[2.2.2]octano (en particular sales de acclidinio, preferentemente bromuro de acclidinio), sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-il-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT con números WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Así, en un aspecto de la invención, la composición comprende un corticosteroide y un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  y/o hidrato. Los corticosteroides particularmente preferentes son aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.

Así, en otro aspecto de la invención, la composición comprende un agente anticolinérgico y un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  y/o hidrato. Agentes anticolinérgicos particularmente preferentes son aquellos seleccionados entre el 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-azoniabicyclo[2,2,2]-octano y sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-il-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano. La composición puede comprender adicionalmente un corticosteroide seleccionado entre el grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.

En otro aspecto adicional de la invención, la composición comprende un inhibidor de la PDE4 y un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  y/o hidrato. Los inhibidores de la PDE4 particularmente preferentes son aquellos seleccionados entre el grupo que consiste en rolipram, roflumilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT con números WO03/097613, 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, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona. Además de la sal de la invención y el inhibidor de la PDE4, la composición puede comprender adicionalmente un agente anticolinérgico seleccionado entre el 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-azoniabicyclo[2,2,2]octano y sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-il-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano.

En una realización particularmente preferente de la presente invención, la composición comprende un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  y/o hidrato y una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano. Opcionalmente, la composición comprende además un corticosteroide y/o un inhibidor de la PDE4.

En otra realización particularmente preferente de la presente invención, la composición comprende un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  y/o hidrato y una cantidad terapéuticamente eficaz de furoato de mometasona. Opcionalmente, la composición comprende además un agente anticolinérgico y/o un inhibidor de la PDE4.

En otra realización adicional de la invención, la composición comprende un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  y/o hidrato, un corticosteroide, un agente anticolinérgico y un inhibidor de la PDE4.

Las sales cristalinas polimórficas de la presente invención y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, en las que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las sales cristalinas polimórficas activas en la combinación, es decir, el agonista  $\beta_2$  de la invención y los inhibidores

de la PDE4, corticoesteroides o glucocorticoides y/o anticolinérgicos se pueden administrar conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, concomitante o secuencial, por la misma vía o por diferentes vías.

- 5 Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o en momentos muy próximos. De modo alternativo, se podrían tomar uno o dos principios activos por la mañana y el otro u otros más tarde ese día. O, en otro escenario, se podrían tomar uno o dos principios activos dos veces al día y el otro u otros una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferentemente al menos dos principios activos, y más preferentemente todos, se tomarán al mismo tiempo.
- 10 Preferentemente al menos dos principios activos, y más preferentemente todos, se administrarán como una mezcla.

15 Las composiciones de las sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para inhalación administradas por medio de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco; sin embargo, es posible cualquier otra forma de aplicación tópica, parenteral u oral. En el presente documento, la aplicación de composiciones inhaladas representa la forma de aplicación preferente, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma. □□

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

Ejemplo de formulación 1 (Cartucho de gelatina para inhalación)

Ingrediente	Cantidad
napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (micronizado)	0,2 mg
Lactosa	25 mg

25

Ejemplo de formulación 2 (Formulación para inhalación con un IPS)

Ingrediente	Cantidad
napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

30

Ejemplo de formulación 3 (Formulación para inhalación con un IPS)

Ingrediente	Cantidad
napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (micronizado)	15 mg
bromuro de 3(R)-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano	100 mg
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 4 (Formulación para inhalación con un IPS)

Ingrediente	Cantidad
napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (micronizado)	15 mg
Furoato de mometasona	400 mg
Lactosa	3000 mg

35

## ES 2 646 776 T3

### Ejemplo de formulación 5 (Formulación para inhalación con un IPS)

Ingrediente	Cantidad
napadisilato de 5-(2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (micronizado)	15 mg
bromuro de 3(R)-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano	100 mg
Furoato de mometasona	400 mg
Lactosa	3000 mg

### Ejemplo de formulación 6 (Formulación para un IDM)

5

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

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona y un vehículo farmacéuticamente aceptable,  
 5 en la que el polimorfo cristalino es un polimorfo hidrato y el polimorfo hidrato tiene:
- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 13,3, 16,1 y 19,2 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ );  
 y/o  
 10 b) una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una primera endotermya en el intervalo de 75-120 °C ( $\pm 5$  °C) y una segunda endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C).
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polimorfo hidrato se puede obtener mediante:
- 15 a) adición de una solución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico tetrahidrato en metanol/ácido acético (2:1) a una solución de 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona en metanol/ácido acético (1:1),  
 b) agitación de la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos, dejando que la mezcla de reacción se enfríe hasta 20-25 °C, y agitando después a temperatura ambiente, preferentemente 20-25 °C, durante 20 horas,  
 20 c) aislamiento, filtración y lavado con metanol y secado, preferentemente a vacío, a 50 °C.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo hidrato tiene adicionalmente uno o más picos a 9,9, 11,5, 12,7, 14,4, 15,2, 16,7, 19,6, 20,2, 21,9, 22,7, 23,1, 24,2, 25,6, 27,0, 27,6, 28,9, 30,5, 31,7, 33,4 y 37,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ),  
 25 preferentemente en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo hidrato tiene picos a 9,9, 11,5, 12,7, 13,3, 14,4, 15,2, 16,1, 16,7, 19,2, 19,6, 20,2, 21,9, 22,7, 23,1, 24,2, 25,6, 27,0, 27,6, 28,9, 30,5, 31,7, 33,4 y 37,0 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).
4. Un polimorfo cristalino del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que es un polimorfo de tipo  $\beta$  obtenible mediante secado del polimorfo hidrato tal como se ha definido en la reivindicación 1,  
 30 en el que el polimorfo de tipo  $\beta$  tiene:
- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con un pico a 19,1 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ); y/o  
 35 b) una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C).
5. Un polimorfo cristalino de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el polimorfo de tipo  $\beta$  es obtenible mediante secado del polimorfo hidrato tal como se ha definido en la reivindicación 1 a 105 °C, durante 20 horas, preferentemente a vacío.  
 40
6. Un polimorfo cristalino de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en el que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo de tipo  $\beta$  tiene adicionalmente uno o más picos a 10,0, 11,6, 12,7, 13,5, 14,5, 16,1, 19,7, 20,3, 22,0, 22,8, 23,8, 24,2, 25,8, 27,1, 27,7, 29,2 y 39,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ),  
 45 preferentemente en la que el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo de tipo  $\beta$  tiene picos a 10,0, 11,6, 12,7, 13,5, 14,5, 16,1, 19,1, 19,7, 20,3, 22,0, 22,8, 23,8, 24,2, 25,8, 27,1, 27,7, 29,2 y 39,4 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ ).
7. Un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, que tiene:  
 50 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos a 19,1, 19,7 y 22,8 grados  $2\theta$  ( $\pm 0,1$  grados  $2\theta$ );  
 y  
 55 b) una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que muestra una primera endotermya con un inicio a 190 °C ( $\pm 1$  °C),  
 y que preferentemente tiene:
- 60 a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) tal como se ha definido en la reivindicación 6.
8. Un polimorfo cristalino de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 que es el polimorfo de tipo  $\beta$ , y que se aísla en una forma pura o se mezcla con un polimorfo seleccionado entre el polimorfo hidrato tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un polimorfo de tipo  $\alpha$ .  
 65
9. Una composición farmacéutica que comprende un polimorfo cristalino de tipo  $\beta$  tal como se ha definido en una

cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 9, en la que la composición farmacéutica está formulada para administración mediante inhalación,  
5 preferentemente en la que la composición comprende menos de un 0,1 % en peso de un aditivo para mejorar la fracción de partículas finas (FPF).

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 9 y 10, en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes  
10 terapéuticos.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico y/o un inhibidor de la PDE4,  
preferentemente en la que:

(a) el otro agente terapéutico es un corticosteroide seleccionado entre el grupo que consiste en prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, acetato de dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clorcortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, deltacortisona, NO-Prednisolona, NO-Budesonida, dicloacetato de etiprednol, propionato de deprodona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11-beta-hidroxi-17-alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregнено-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona y propionato de clobetasol; o

(b) el otro agente terapéutico es un agente anticolinérgico seleccionado entre el grupo que consiste en sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, zamifenacina, revatropato, espatropato, bromuro de darotropio, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano (en particular sales de aclidinio, más preferentemente bromuro de aclidinio), sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonilo)-1-azoniabencilo[2.2.2]octano, sales del éster endo-8-metil-8-azabencilo[3.2.1]oct-3-ílico de 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-il-metil)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-piperidil]-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-(ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]-etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabencilo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico de ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxy 364057), yoduro de 3(R)-[4,4-bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-[2-oxo-2-(3-tienil)etil]pirrolidinio, trifluoroacetato de N-[1-(3-hidroxibencil)-1-metilpiperidinio-3(S)-il]-N-[N-[4-(isopropoxycarbonil)fenil]-carbamoil]-L-tirosinamida, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, yoduro de 3(R)-[4,4-bis(4-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-feniletil)pirrolidinio, bromuro de trans-4-[2-[hidroxi-2,2-(ditién-2-il)acetoxi]-1-metil-1-(2-fenoxietil)piperidinio de Novartis (412682), sales de 7-(2,2-difenilpropionilo)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, sales de éster de ácido 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico con 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles; o

(c) el otro agente terapéutico es un inhibidor de la PDE4 seleccionado entre el grupo que consiste en dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tiplukast, tofimidast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimidast, roflumilast, cilomilast, oglemidast, apremilast, tetomilast, revamilast, ronomilast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentilo-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), 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 (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida (D-4418), clorhidrato de 3-[3-(ciclopentilo)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), clorhidrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]-ciclopropanocarboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol y 5(S)-(3-ciclopentilo)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903); o

(d) el otro agente terapéutico se selecciona entre el 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-azoniabicyclo[2,2,2]octano y sales de 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-il-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano, rolipram, roflumilast y cilomilast.

5 13. Una combinación que comprende un polimorfo cristalino tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más de otros agentes terapéuticos tal como se han definido en la reivindicación 11 o la reivindicación 12.

10 14. Un polimorfo cristalino tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 9 a 12, para su uso en el tratamiento del asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

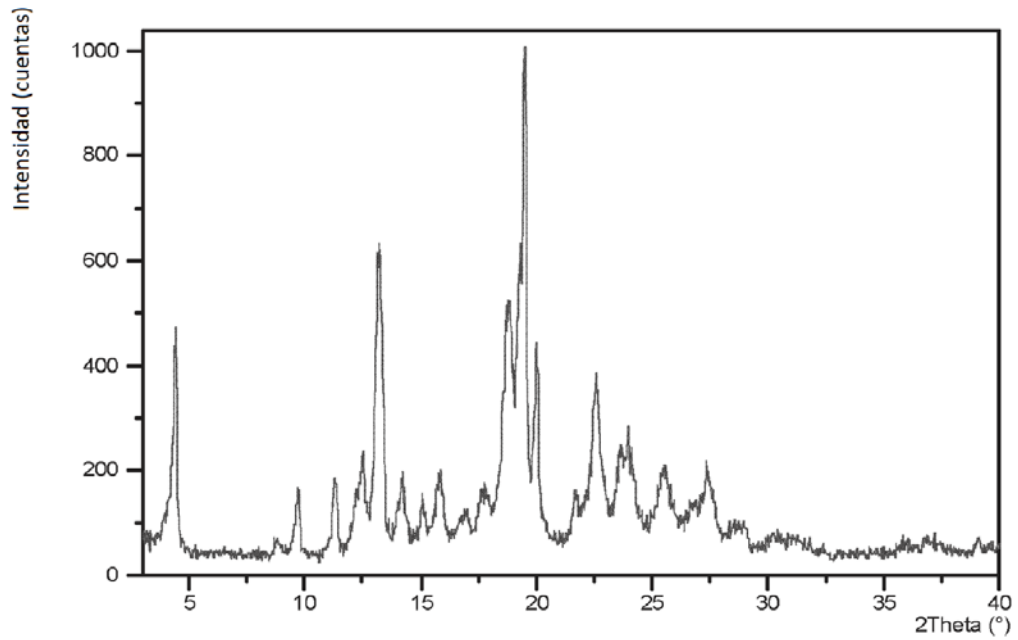


Figura 2: Patrón de DSC del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención.

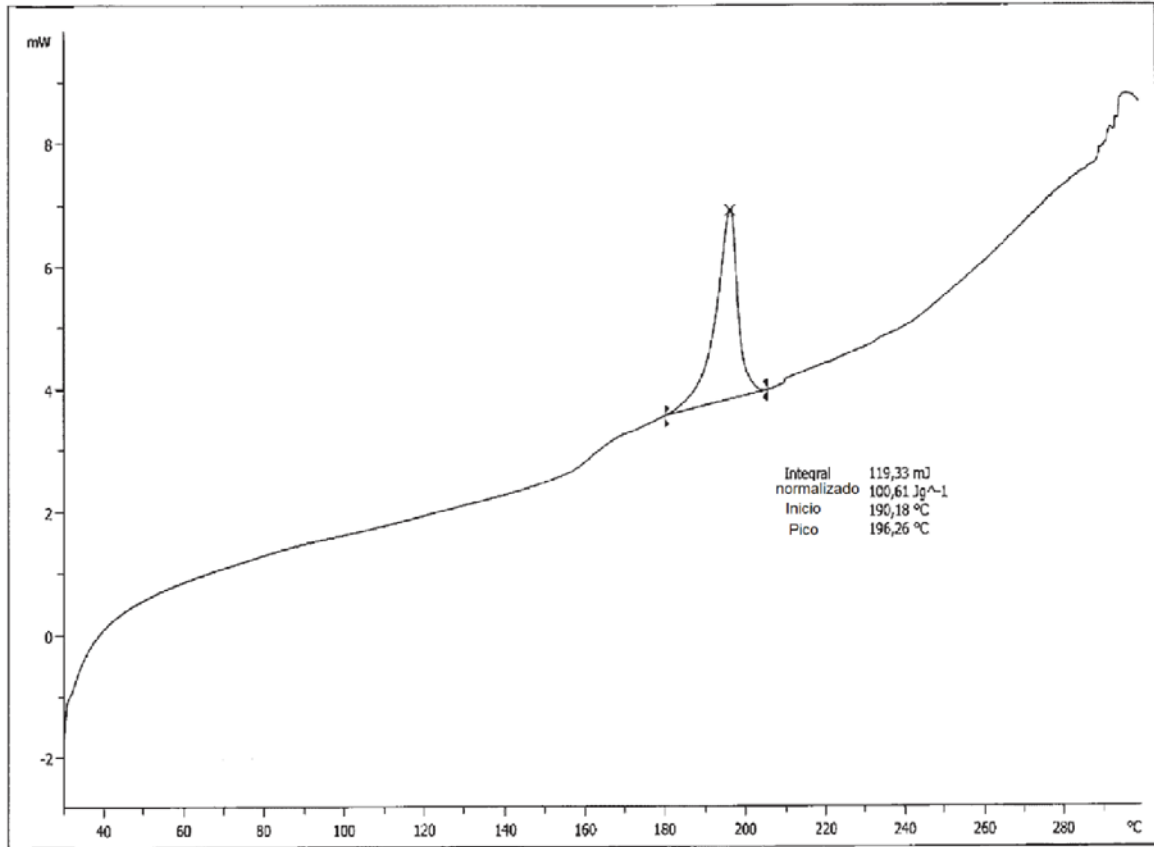




Figura 3: Patrón de TGA del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención.

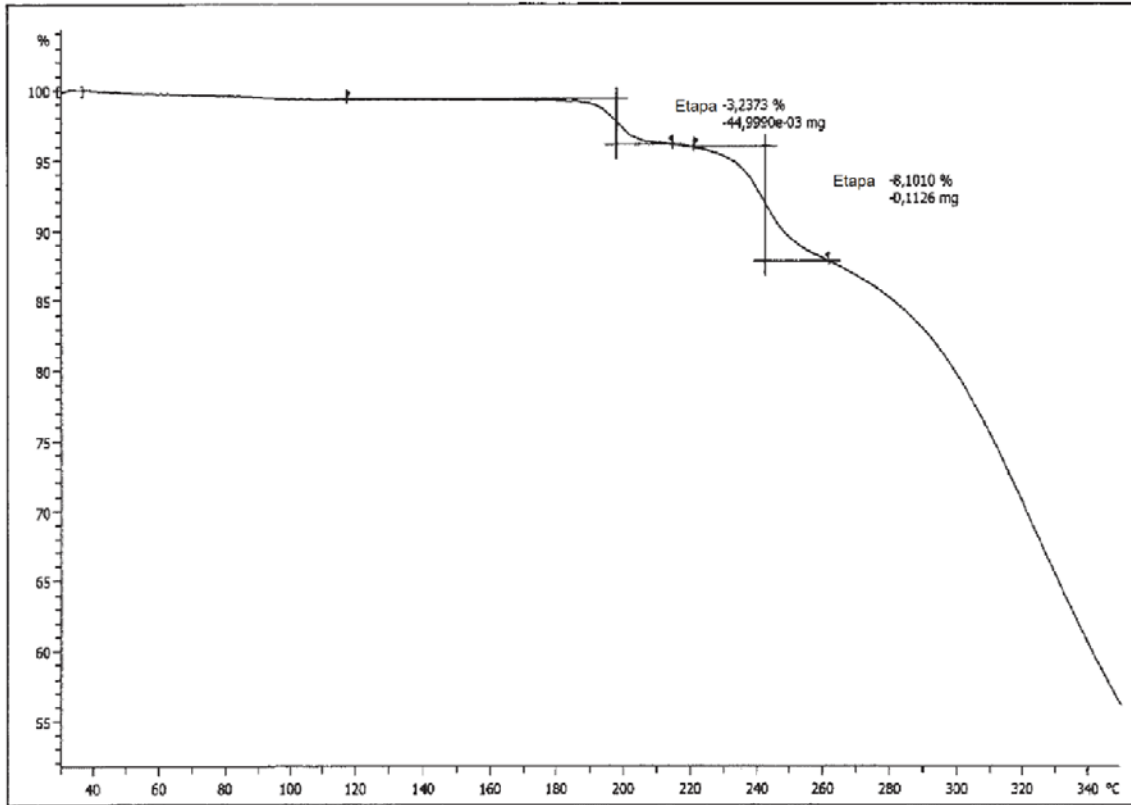


Figura 4: Patrón de FT-IR del polimorfo de tipo  $\beta$  del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona de la invención.

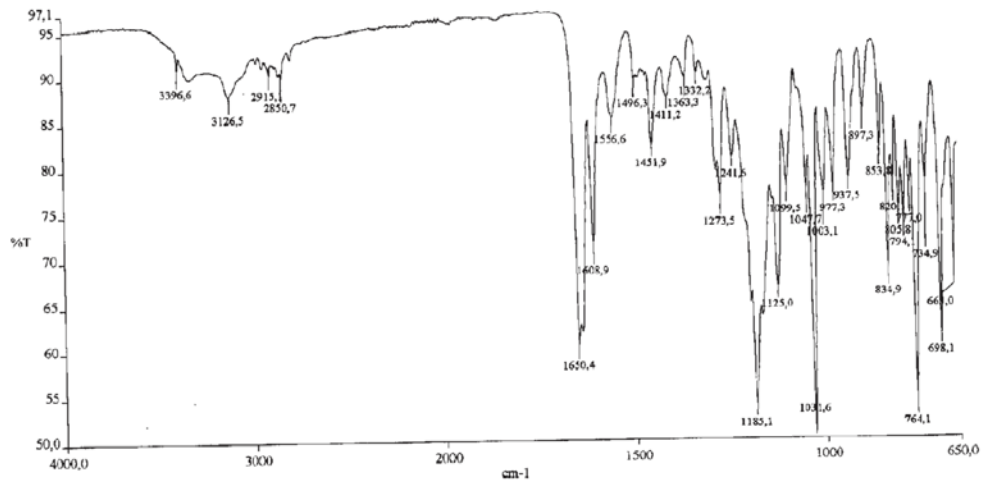


Figura 5: Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención

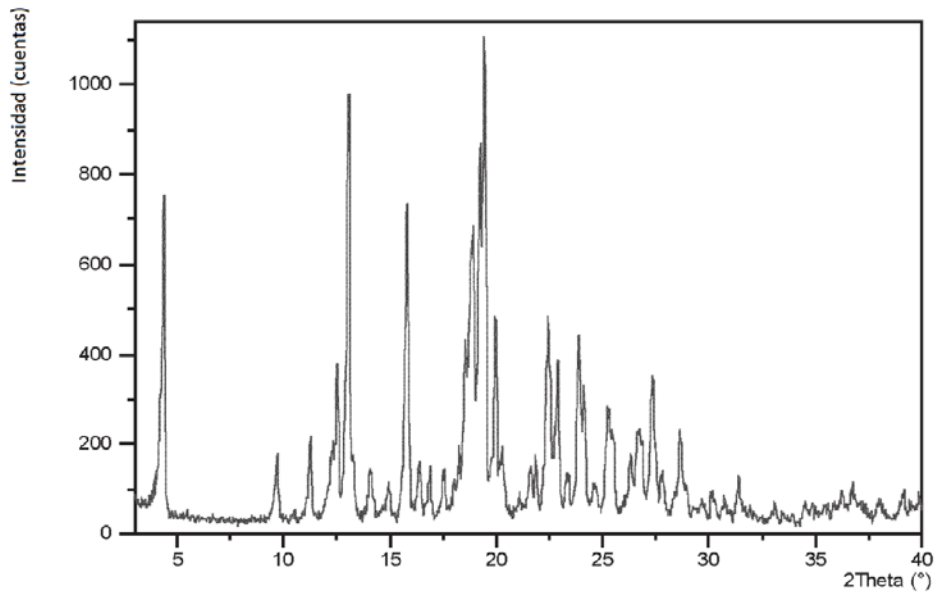


Figura 6: Patrón de DSC del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención.

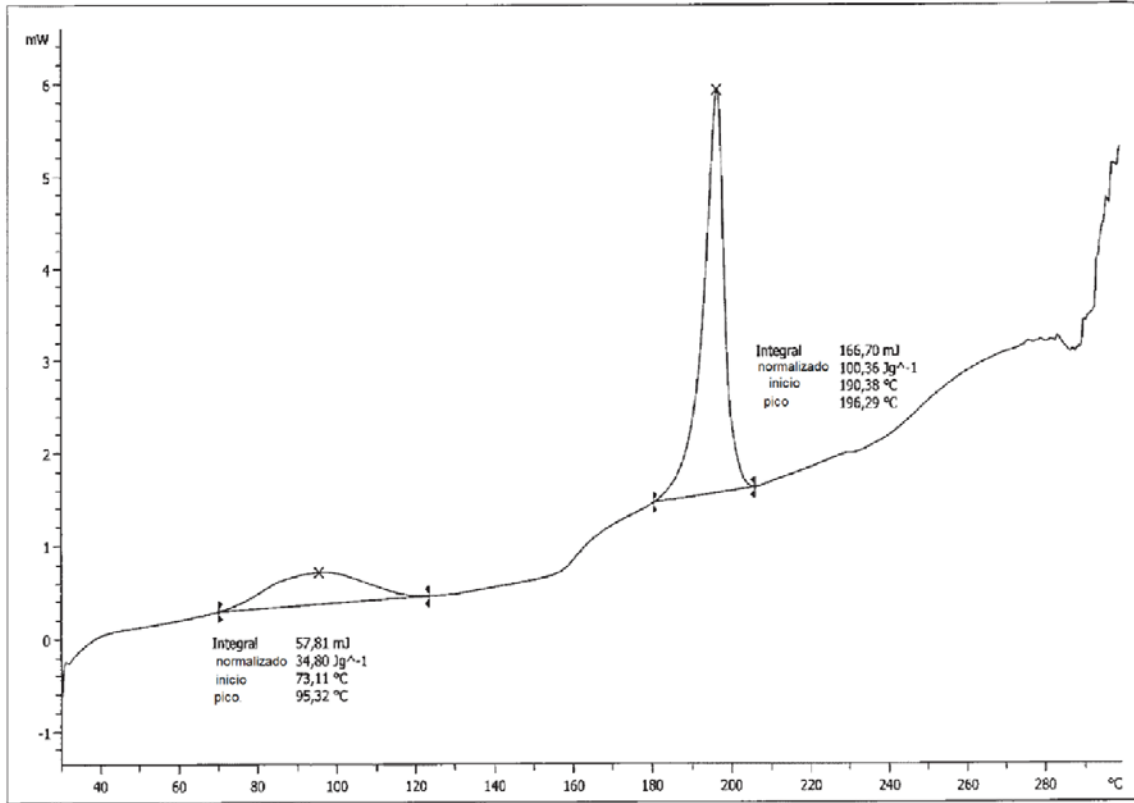


Figura 7: Patrón de TGA del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención.

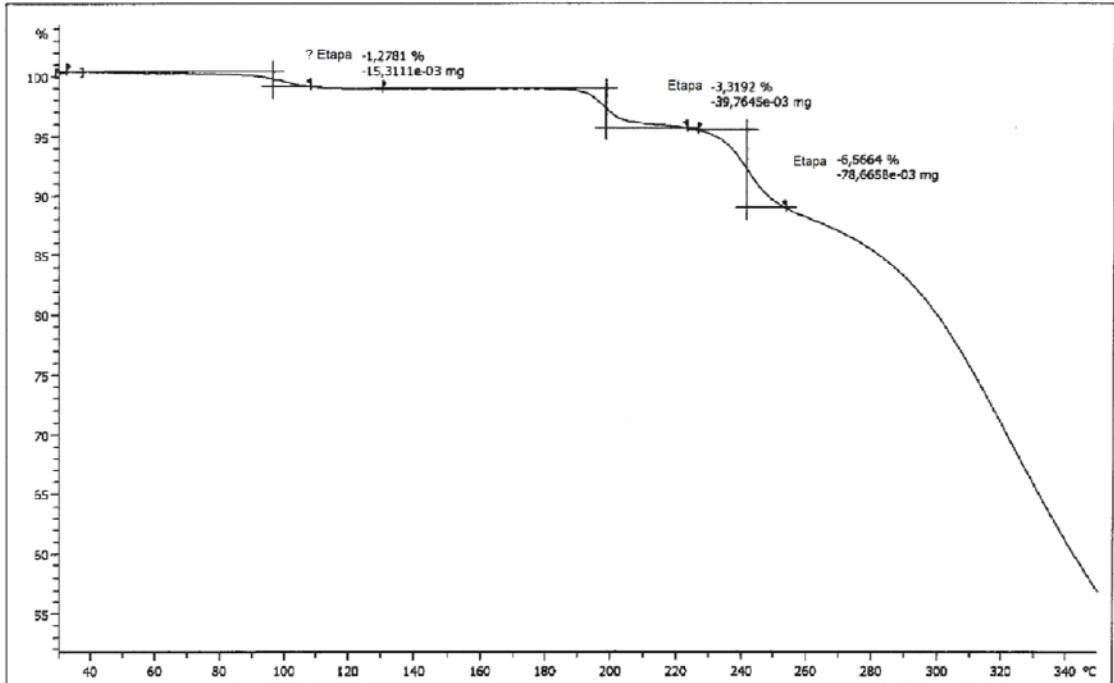


Figura 8: Patrón de FT-IR del polimorfo hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona, hemihidrato de la invención.

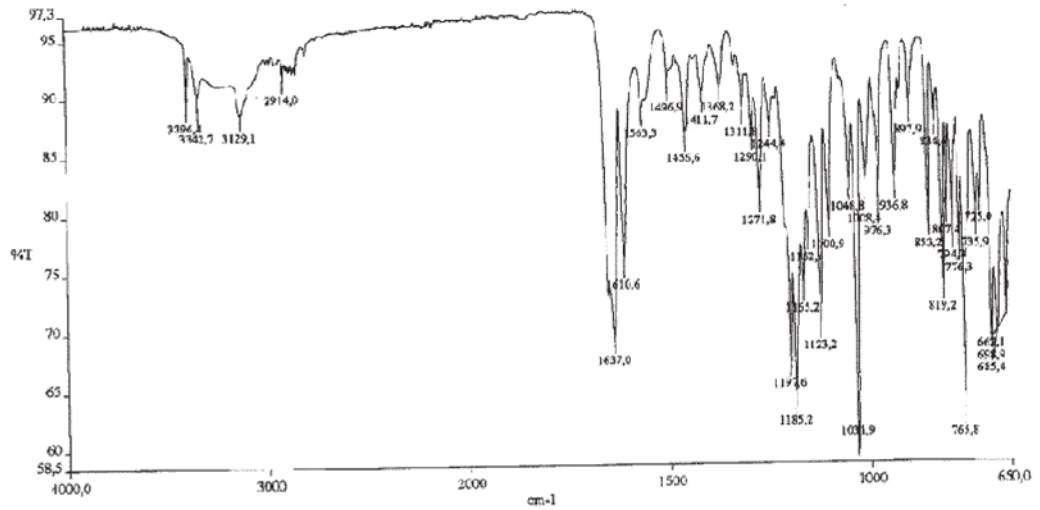


Figura 9: Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de muestras de los polimorfos de tipo alfa, tipo beta e hidrato del heminapadisilato de la 5-(2-(6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexilamino)-1-(R)-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

